UNIVERSITÉ DE PARIS V RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE DE COCHIN - PORT-ROYAL

Année 1975

N°

THÈSE

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Claude LE TALLEC né le 30 Août 1945 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 30 Mai 1975

UNE CAUSE TRÈS FRÉQUENTE D'ANÉMIE : L'INFLAMMATION

A propos de 412 dossiers d'anémies

Président : Monsieur Henri PEQUIGNOT, Professeur

Vu le Doyen

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548114_0017

UNIVERSITÉ DE PARIS V RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE DE COCHIN - PORT-ROYAL

Année 1975 N°

THÈSE

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Claude LE TALLEC né le 30 Août 1945 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 30 Mai 1975

UNE CAUSE TRÈS FRÉQUENTE D'ANÉMIE : L'INFLAMMATION

A propos de 412 dossiers d'anémies

Président : Monsieur Henri PEQUIGNOT, Professeur

Vu le Doyen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Marie-France,

A Sophie, notre fille,

A mes parents, leur exemple a
toujours précédé leurs conseils.

A la mémoire de mes grands-parents.
Je n'ai pas eu le bonheur de les connaître.
A la mémoire de Micheline.

A Jacqueline.

A tous ceux que j'aime
parents et amis.

Une vie de médecin au service des
malades,
Une vie familiale non sacrifiée,

Tel est mon voeu le plus cher.

A Monsieur le Professeur Henri PEQUIGNOT.

Il nous a honoré en acceptant de
présider cette thèse.

Qu'il en soit ici remercié.

A Monsieur le Professeur Agrégé LEVY.
Il nous a montré que rigueur scientifique
et humanité étaient parfaitement
conciliables.

Au Docteur B. VARET.
Il nous a beaucoup aidé dans
l'élaboration de ce travail,
qu'il trouve ici le témoignage
de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur BRICAIRE.

A Monsieur le Professeur CACHIN.

A Monsieur le Professeur DELBARRE.

A Monsieur le Professeur GODEAU.

A Monsieur le Professeur KREIS.

A Monsieur le Professeur LAROCHE.

Leur accueil et leur collaboration bienveillants ont permis la réalisation de ce travail.

A tous les enseignants de la Faculté de Médecine COCHIN - PORT-ROYAL.

Partager leurs connaissances est leur vocation.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de notre reconnaissance pour leur dévouement.

P L A N

. Introduction

. Définition

. Fréquence respective des diverses anémies rencontrées

. Etude des caractères hématologiques de 100 anémies inflammatoires comparés à ceux de 80 anémies des cirrhoses et de 69 anémies de saignement

. Exemple d'un cas typique d'anémie inflammatoire

. Recherche de corrélations entre les caractères hématologiques des anémies inflammatoires

- choix de l'échantillon
- méthode utilisée
- résultats

. Récapitulation des résultats et discussion de ceux-ci

- préliminaire
- fréquence
- caractères hématologiques
- corrélations des caractères hématologiques des anémies inflammatoires

. Conclusion générale

INTRODUCTION

L'anémie est un symptome fréquemment rencontré en pathologie médicale mais sa réalité, et surtout son origine, ne sont pas toujours affirmées.

Souvent, une anémie accompagne une maladie chronique non hématologique mais elle passe au second plan, signe d'accompagnement "habituel et connu" d'une pathologie "plus sérieuse".

On retrouve cette anémie d'accompagnement dans la littérature sous différents vocables :

. Anémie des désordres chroniques
. Anémie chronique simple
. Anémie avec séquestration du fer dans les cellules réticulaires
. Anémie inflammatoire.

Celui d'anémie inflammatoire semble bien adapté à la réalité.

La fréquence extrême de ce type d'anémie semble sous-estimée en France.

Notre étude portant sur 412 dossiers d'anémie essaiera d'en montrer l'importance et d'en déterminer les critères précis la distinguant des deux autres anémies les plus souvent rencontrées : l'anémie "des cirrhoses" et l'anémie par saignement.

La recherche des corrélations entre les divers caractères hématologiques aidera peut-être à une meilleure connaissance physiopathologique.

DEFINITION

Dans cette étude, nous qualifions d'inflammatoire toute anémie accompagnant un syndrome biologique d'inflammation (augmentation de la vitesse de sédimentation, et/ou augmentation du nombre absolu des neutrocytes) et ne s'expliquant par aucun autre mécanisme.

FREQUENCE RESPECTIVE DES DIVERSES ANEMIES RENCONTREES DANS NOTRE ETUDE

Les 412 dossiers d'anémie étudiés sont exclusifs de toute anémie de cause purement hématologique (thalassémie, drépanocytose, Biermer, etc...), ils ont été collectés de 1970 à 1972 par le Service Central d'Hématologie. Ils proviennent de tous les services de médecine de l'Hôpital Cochin ; les services de chirurgie, de gynécologie et d'obstétrique ont été écartés.

Un seul critère d'anémie a été retenu, le taux d'hémoglobine

. inférieur à 11 g/100 ml pour les femmes
. inférieur à 12 g/100 ml pour les hommes

Les anémies ainsi recensées s'avérant trop nombreuses pour en permettre l'étude exhaustive, la fréquence du tri des numérations sanguines a du être limitée à un ou deux jours par semaine environ.

Ces 412 cas d'anémie se répartissent ainsi :

. Anémies inflammatoires : 100 cas, soit 24%
. Anémies rencontrées au cours des cirrhoses : 80 cas, soit 19%
. Anémies des saignements "purs" : 69 cas, soit 17%
. Anémies des cancers et de leurs traitements : 53 cas, soit 13%
. Anémies de causes multiples ou rares : 46 cas, soit 11%
. Anémies des insuffisances rénales : 34 cas, soit 8%
. Anémies non explorées ou non élucidées : 30 cas, soit 7%

Les anémies de cause purement hématologique ont été triées et regroupées par ailleurs suivant les mêmes critères et la même fréquence, leur fréquence par rapport à l'ensemble des anémies

non hématologiques est assez faible, inférieure à 10% (35 cas environ pour la même période).

On voit donc que la première cause d'anémie dans un hôpital général semble être "l'inflammation" puisqu'elle représente à elle seule un quart du total des anémies non hématologiques.

Les "cirrhoses" et les saignements "purs" ont une fréquence à peu près identique (1/5 du total chacun).

Les autres étiologies se partagent les 40% restants avec une part non négligeable pour l'insuffisance rénale.

Sur la répartition des anémies dans les différentes classes, nous apportons les précisions suivantes :

. les anémies inflammatoires ont un syndrome inflammatoire "pur". Il n'existe aucun facteur associé (envahissement médullaire, saignement , hémolyse...) capable d'expliquer au moins en partie l'anémie,

. les anémies des "cirrhoses" sont les anémies qu'on peut rencontrer au cours des cirrhoses, elles comportent donc divers facteurs plus ou moins associés : saignements, dénutrition, alcoolisme...)

. les anémies de saignements sont dues à des saignements isolés, aigus ou chroniques, eux mêmes de causes diverses (traumatismes, cancers, ulcérations...), mais dans cette série on ne retrouve aucun autre facteur en cause,

. les anémies des cancers et de leurs traitements découlent de la maladie et peuvent donc avoir plusieurs causes associées (saignements, envahissement médullaire, dénutrition, hypoplasie ou aplasie médullaire cancéreuse ou thérapeutique,

. les anémies de causes multiples ou rares sont dues à l'association des précédentes, à quelques insuffisance thyroïdiennes, aux carances d'apport (martiales ou vitaminiques), parfois à des traitements médicamenteux (antifoliques, par exemple),

. les anémies d'insuffisance rénale sont exclusives de toute autre cause excepté le syndrome inflammatoire très fréquemment, mais pas toujours, retrouvé,

. restent enfin 30 dossiers que nous n'avons pu exploiter.

A ce stade une question importante peut se poser :

Notre échantillon est-il représentatif de la polutation anémique ?

. on peut admettre que le choix des malades anémiques hospitalisés en médecine a été aléatoire,

. il n'a pas été fait appel aux malades anémiques hospitalisés en chirurgie, or, on peut admettre que les syndromes hémorragiques y sont plus fréquents que dans les services de médecine,

. nous avons exclu de notre étude les causes purement hématologiques d'anémies, mais celles-ci, également colligées par le Service Central d'Hématologie, ne représentent qu'un faible pourcentage du total.

On peut donc admettre que notre échantillon est représentatif de la population anémique hospitalisée en service de médecine.

Vis à vis de l'ensemble des malades anémiques hospitalisés, cette représentativité n'est pas bonne, la fréquence des anémies hémorragiques étant sûrement sous-estimée.

En conclusion, on peut affirmer que l'une des premières causes d'anémie, sinon la première, est représentée par le syndrome inflammatoire.

ETUDE DES CARACTERES HEMATOLOGIQUES DE

. 100 Anémies inflammatoires, comparés à ceux de

. 80 Anémies des "cirrhoses", et à ceux de

. 69 Anémies de saignement.

I - INTENSITE DE L'ANEMIE

Elle est loin d'être identique pour chacun des trois types d'anémie envisagés et l'on constate :

- dans les anémies de saignement

  . un taux moyen d'hémoglobine de 8, 6 g/100 ml

- dans les anémies inflammatoires

  . un taux moyen d'hémoglobine de 9, 3 g/100 ml

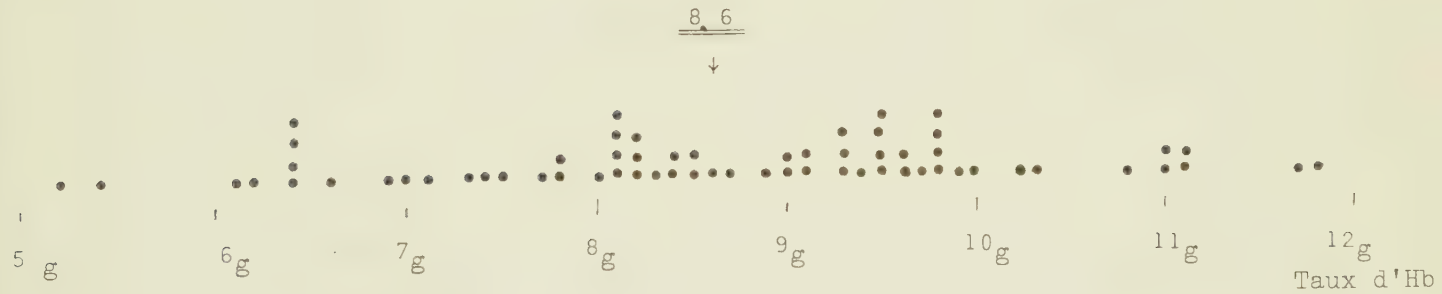
- dans les anémies de "cirrhoses"

  . un taux moyen d'hémoglobine de 9, 7 g/100 ml.

Les diagrammes de répartition des différents cas d'anémie en fonction du taux d'hémoglobine (ci-dessous) montrent une relative homogénéité de répartition des différents taux dans chaque classe. Il semble exister deux zones d'accumulation pour les anémies inflammatoires, en fait les diverses étiologies ont une dispersion superposable.

Anémies inflammatoires

Anémies des "cirrhoses"



Anémies de saignement

Ils montrent également une différence sensible de répartition entre les trois types d'anémie (ainsi que le laissait prévoir le calcul de la moyenne de chaque classe).

Cette différence est statistiquement confirmée.

En effet, la valeur de l'écart réduit (*) est de :

. 3, 168 entre le taux moyen de l'hémoglobine des anémies de saignement et celui des anémies inflammatoires. Cela correspond à une probabilité < 1% que le hasard soit responsable de cette différence de moyenne,

. 2, 129 entre le taux moyen de l'hémoglobine des anémies des "cirrhoses" et celui des anémies inflammatoires. Cela correspond à un risque d'erreur inférieur à 5%.

Les taux moyens d'hémoglobine sont donc bien statistiquement différents, les risques d'erreur étant inférieurs à la valeur limite de 5% de significativité.

(*) *En précisant le pourcentage de cas dus au hasard, l'ECART REDUIT détermine si la différence entre deux moyennes observées A et B a une signification statistique.*

La différence est dite significative si le hasard ne peut expliquer plus de 5% des cas.

ε = *écart réduit*

x = *valeur réelle de chaque cas*

m_A = *taux moyen d'hémoglobine de la série A* (m_B = *série B*)

n_A = *nombre de cas de la série A* (n_B = *série B*)

$\sum (m_A - x)^2$ = *somme des carrés de la différence entre taux moyen d'hémoglobine observé et valeur réelle.*

$\sum^2 (m_A - x)$ = *carré de la somme algébrique des différences entre taux moyen d'hémoglobine observé et valeur réelle.*

$$\varepsilon = (m_A - m_B) \left\{ \left[\sum (m_A - x)^2 - \sum^2 (m_A - x) / n_A \right] / n_A (n_A - 1) + \left[\sum (m_B - x)^2 - \sum^2 (m_B - x) / n_B \right] / n_B (n_B - 1) \right\}^{-1/2}$$

Quand l'un ou les deux échantillons comparés sont inférieurs à 30 on remplace la valeur de la variance de chaque échantillon par une estimation commune de leur variance dont la valeur est la suivante :

$$\left[\sum (m_A - x)^2 - \sum^2 (m_A - x) / n_A + \sum (m_B - x)^2 - \sum^2 (m_B - x) / n_B \right] / (n_A + n_B - 2)$$

Pour un nombre de degrés de liberté fixé (nombre d'échantillons moins un) le pourcentage de cas dus au hasard correspondant à une valeur donnée de l'ECART REDUIT est fourni par la table de χ^2 (Khi^2)

Reste bien entendu à trouver une explication satisfaisante à ces différence.

ETUDE DE LA RETICULOCYTOSE

Elle ne montre pas de différence significative entre les trois séries d'anémies.

Toutes sont des anémies arégénératives, c'est-à-dire comportant moins de 120.000 réticulocytes au mm^3.

Seules les anémies de saignements récents sont régénératives et on trouve parmi elles des réticulocytoses allant jusqu'à 300.000 /mm3

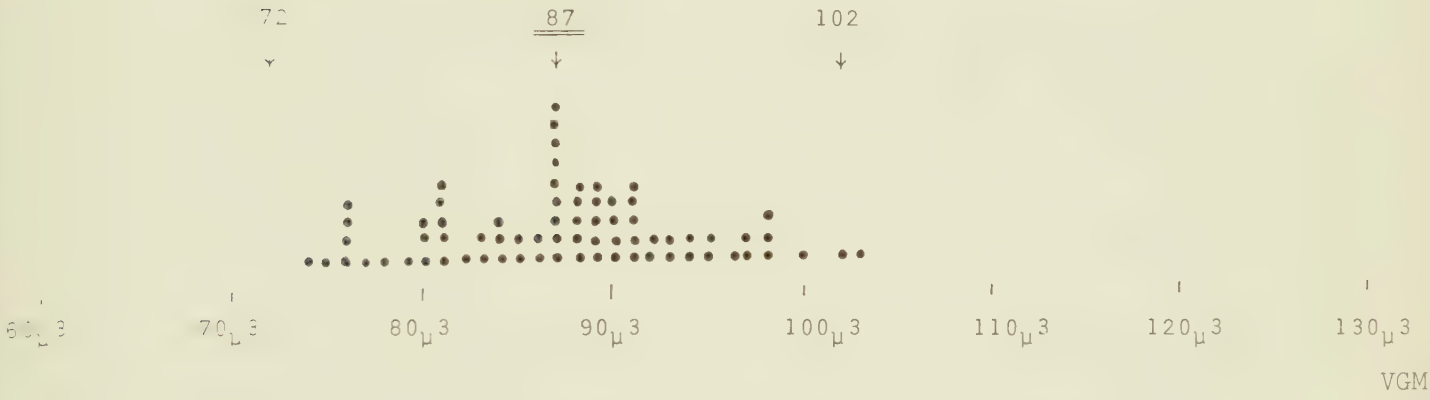
LE VOLUME GLOBULAIRE MOYEN (V.G.M.)

L'étude dans chaque catégorie d'anémie de la répartition des cas en fonction du Volume Globulaire Moyen permet de faire un certain nombre de constatations.

1 - Anémies inflammatoires

On trouve dans le diagramme ci-dessous deux zones d'accumulation, autour de 75-80μ^3 et autour de 88-90μ^3 , le VGM moyen observé 85 μ^3 étant situé entre ces deux zones.

Si on cherche une répartition des différentes étiologies en fonction du VGM on constate une dispersion assez grande pour toutes exceptée pour la Polyarthrite Rhumatoïde qui se distingue très nettement par un VGM de 79 μ^3 du VGM moyen de 87 μ^3 retrouvé pour l'ensemble des anémies inflammatoires non rhumatoïdes. Cette différence très nette est très significative ainsi que le montre ci-après la comparaison des diagrammes de répartition des anémies inflammatoires non rhumatoïdes et des anémies inflammatoires rhumatoïdes, et l'écart réduit de 4,371 qui correspond à un risque d'erreur inférieur à 1 °/₀₀.



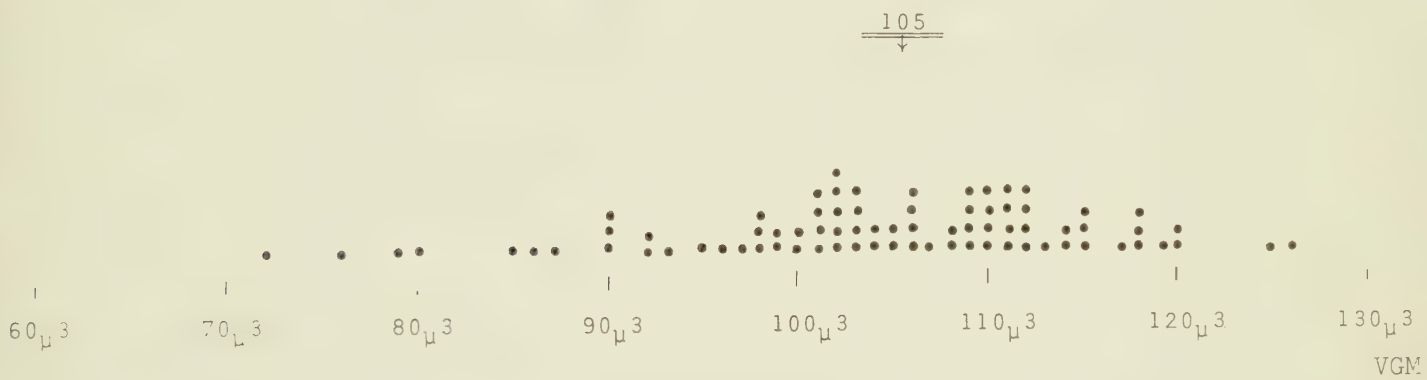
Anémies inflammatoires non rhumatoïdes

Anémies inflammatoires rhumatoïdes

Cela confirme une notion maintenant classique et incite à détacher les anémies inflammatoires rhumatoïdes des autres anémies inflammatoires quant à l'étude physiopathologique.

2 - Anémies des Cirrhoses

Le diagramme de répartition des anémies des cirrhoses montre une assez grande homogénéité de celle-ci avec une moyenne de VGM de 105 μ^3 nettement supérieur au VGM normal.



Anémie des "Cirrhoses"

Cela confirme si besoin était que les anémies des "cirrhoses" sont habituellement macrocytaires.

3 - Anémies des hémorragies

Le diagramme de répartition des VGM montre 2 pics autour de 75 μ^3 et autour de 95 μ^3, le VGM moyen étant de 84 μ^3.

Anémies des hémorragies

Si on cherche le caractère distinctif des anémies à VGM bas et des anémies à VGM élevé, on trouve le caractère régénératif ou non :

. la comparaison des diagrammes représentatifs

. le VGM moyen de 77 μ^3 pour les anémies arégénératives

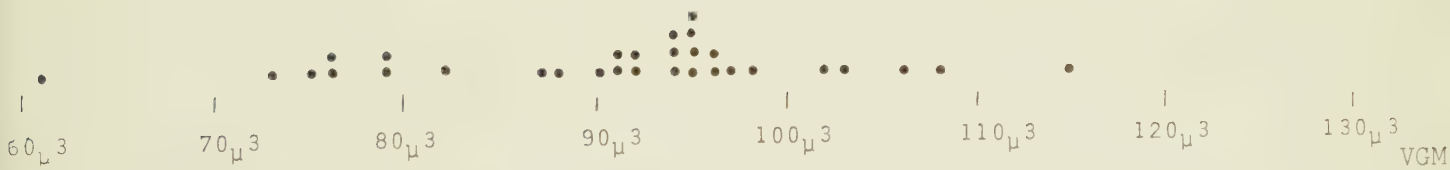
. le VGM moyen de 91 μ^3 pour les anémies régénératives (plus de 120.000 réticulocytes/mm3) le confirment, la différence étant très significative (écart réduit de 5, 163 correspondant à moins de 1 °/₀₀ de risque d'erreur).

Cela confirme si besoin était que les hématies sortant de la moëlle pour combler une perte de sang récente sont de grosses cellules.

77

Anémies hémorragiques arégénératives

91

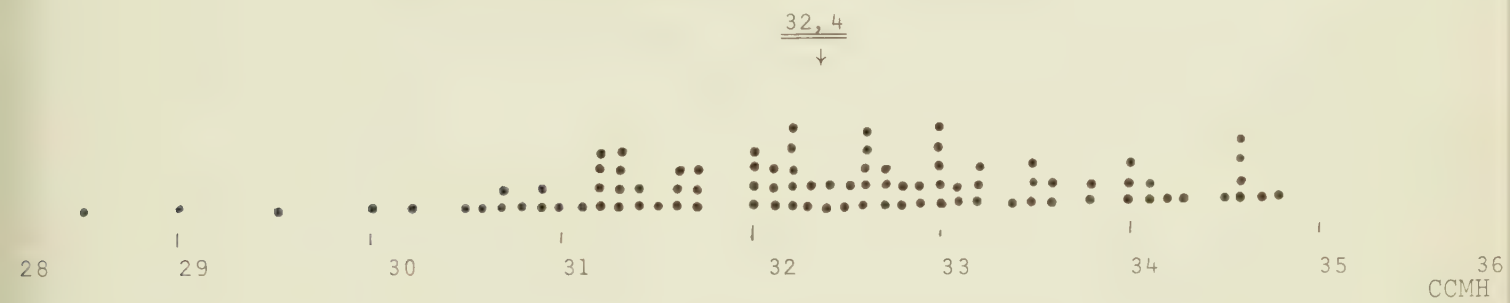


Anémies hémorragiques régénératives

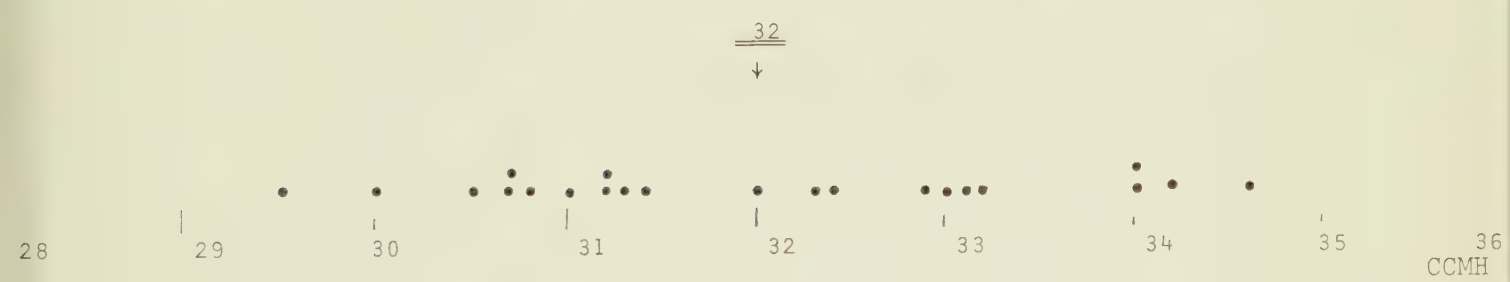
LA CONCENTRATION CORPUSCULAIRE MOYENNE EN HEMOGLOBINE (CCMH)

1 - Anémies inflammatoires

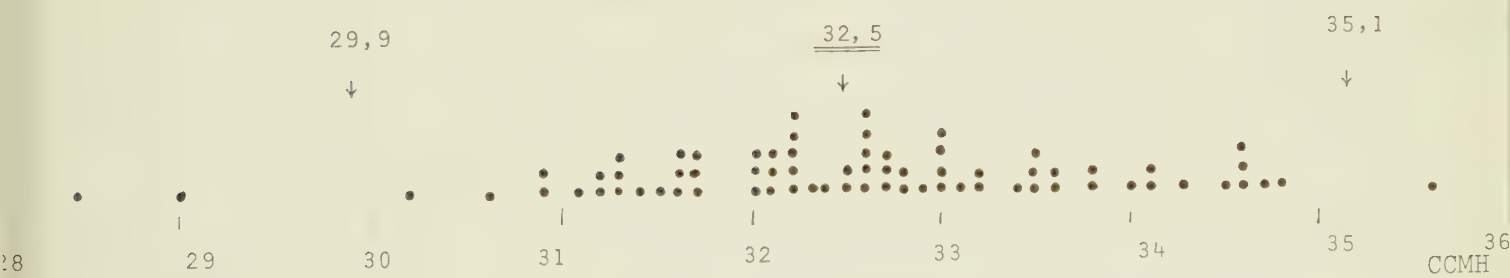
La répartition des anémies inflammatoires recensées en fonction du CCMH montre une homogénéité assez nette que confirme la comparaison des diagrammes de répartition des anémies inflammatoires rhumatoïdes et non rhumatoïdes.



Anémies inflammatoires



Anémies inflammatoires rhumatoïdes



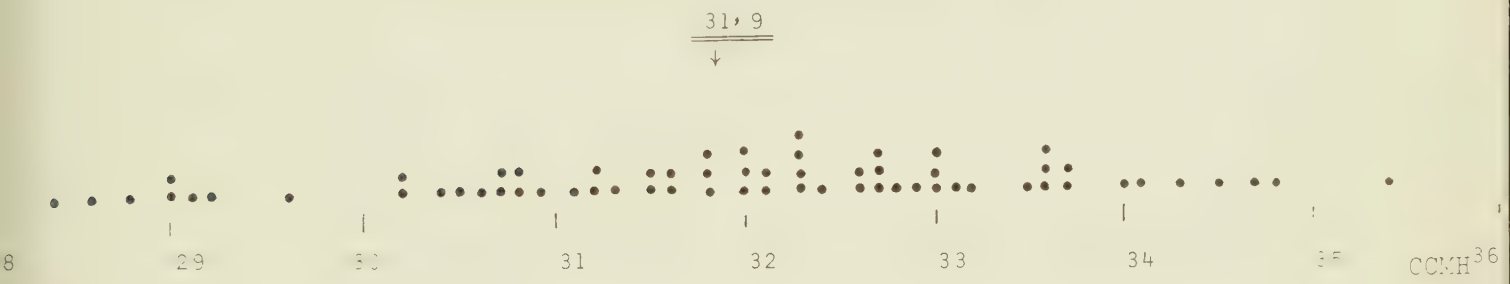
Anémies inflammatoires non rhumatoïdes

Le calcul de l'écart réduit confirme cette relative homogénéité puisque sa valeur (1,532) correspond à 15% de risque d'erreur (si on dit que les moyennes comparées sont différentes).

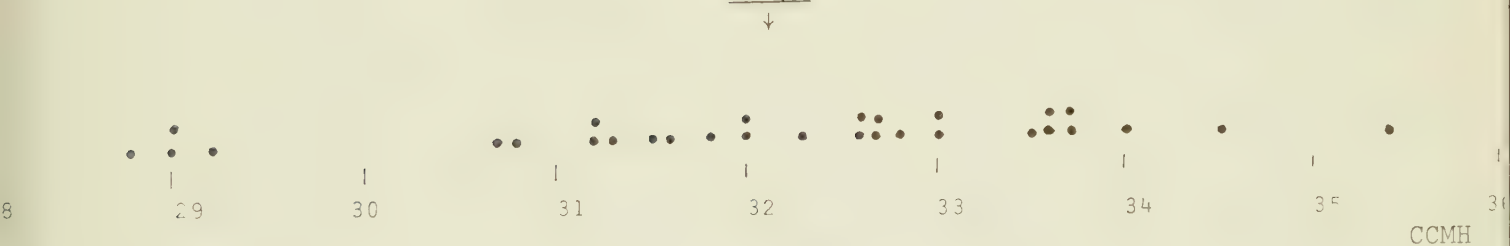
2 - Anémies de saignement

La comparaison des CCMH des anémies régénératives et des anémies arégénératives ne permet absolument pas d'affirmer une différence significative entre la CCMH à 32, 1 pour les anémies régénératives et la CCMH à 31, 8 pour les anémies arégénératives. (Ecart réduit de 0, 725 correspondant à 40% de risque d'erreur).

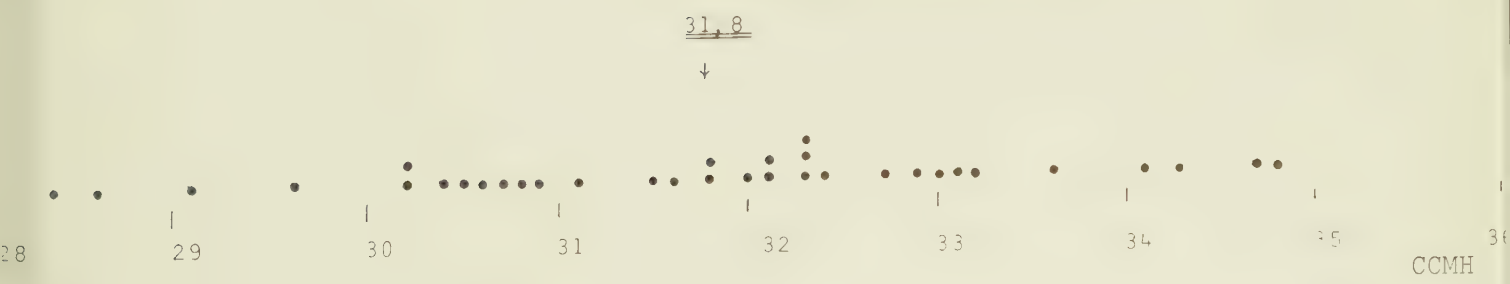
Les diagrammes suivants le montrent bien.



Anémies de saignement



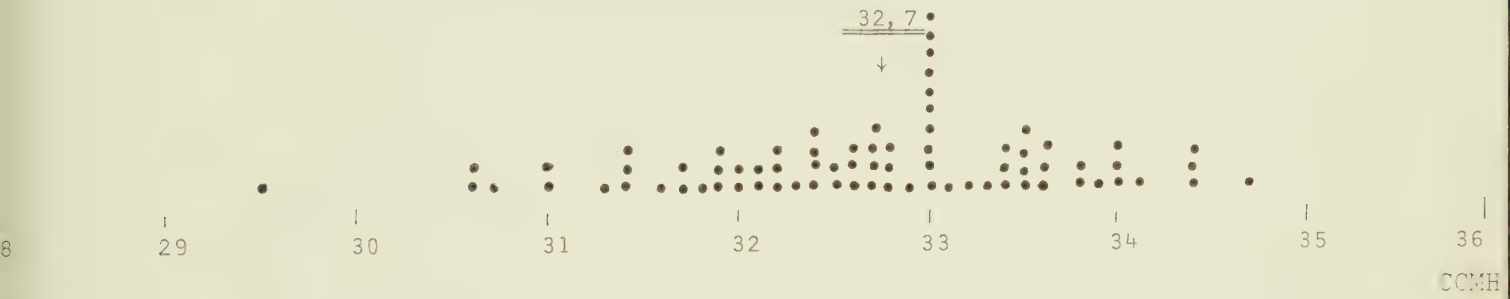
Saignements régénératifs



Saignements arégénératifs

3 - Anémies des cirrhoses

Le diagramme montre une CCMH répartie d'une façon homogène avec une moyenne de 32,7 %.



Au total la CCMH croit du saignement à l'inflammation et à la cirrhose

. la différence est significative entre
saignement et inflammation (écart réduit à 2,011 soit 5%) et
saignement et cirrhose (écart réduit à 3,232 soit 1%)

. elle ne l'est pas ou peu entre
inflammation et cirrhose (écart réduit à 1,533 soit 15%)

. la différence est également peu significative entre
inflammation rhumatoïde et autres inflammations (écart réduit 1,532 soit 15%), mais si on recherche la différence entre saignement et inflammation rhumatoïde, on voit que celle-ci n'est plus du tout significative (écart réduit de 0,252 soit 70% de risque d'erreur).

LE FER SERIQUE (Fe en γ /100 ml)

1 - Anémies inflammatoires

L'homogénéité de répartition des différents taux n'est pas parfaite ainsi que le montre la comparaison des diagrammes suivants

Anémies inflammatoires

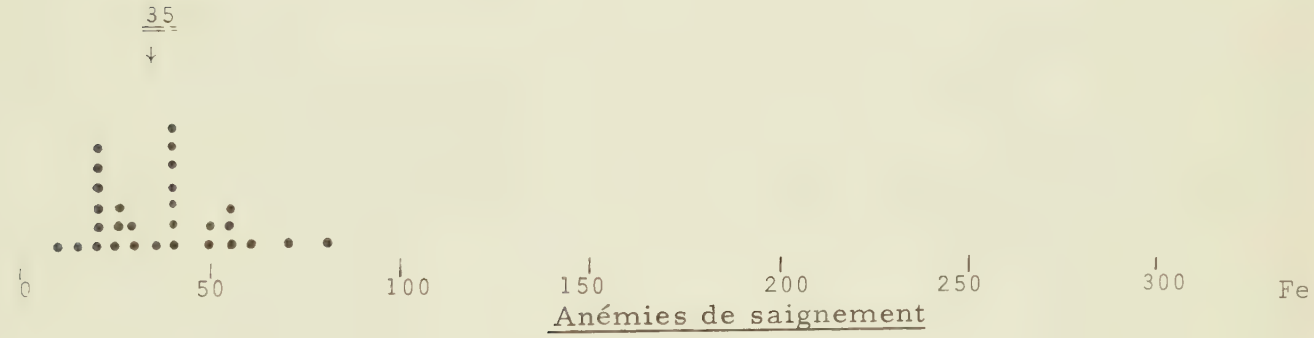
Anémies inflammatoires non rhumatoïdes

Anémies inflammatoires rhumatoïdes

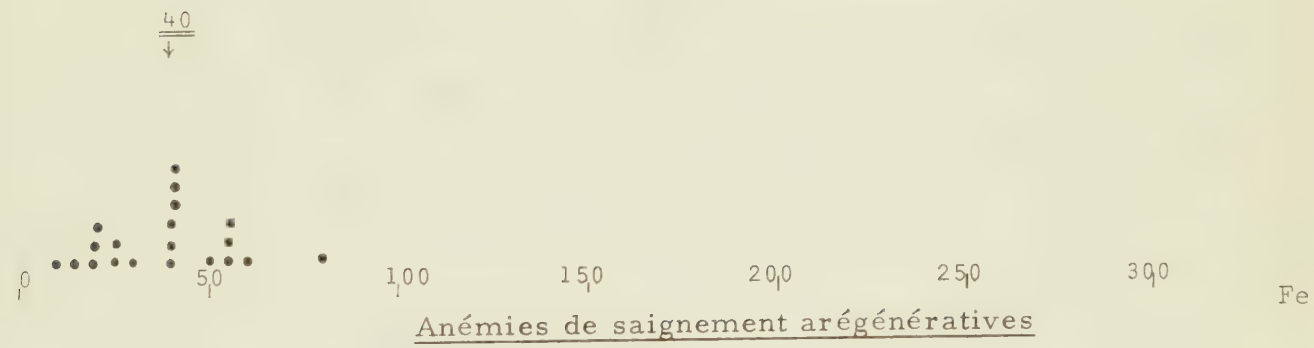
Cependant la différence de 10 γ entre anémies inflammatoires non rhumatoïdes et anémies inflammatoires rhumatoïdes a une signification limitée du fait du nombre restreint de cas d'anémies rhumatoïdes. (Ecart réduit de 1,720 correspond à 10% de hasard).

2 - Anémies de saignement

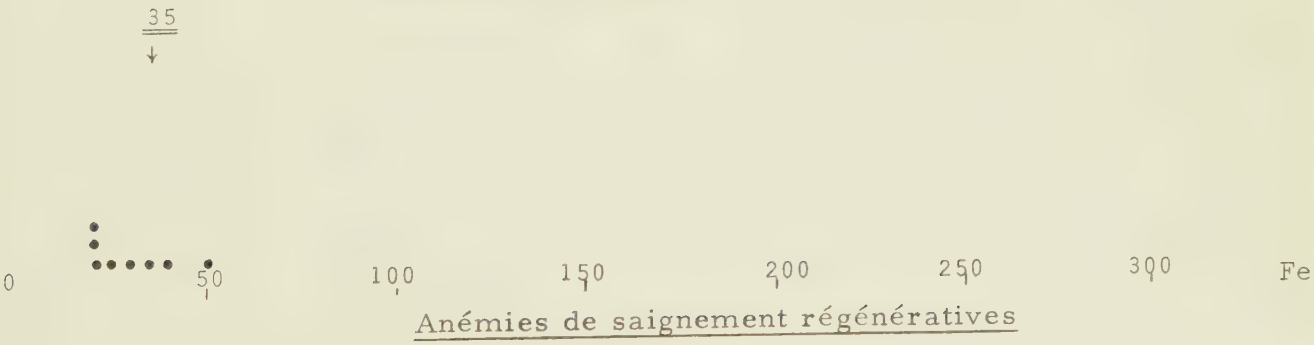
Un écart réduit faible (0,709 correspondant à 40%) non significatif et des diagrammes superposables ne permettent pas de séparer les cas régénératifs ou non du point de vue du fer sérique.



Anémies de saignement



Anémies de saignement arégénératives



Anémies de saignement régénératives

3 - Anémies des "cirrhoses"

Les valeurs du fer sérique sont très variables ainsi que le montre le diagramme (de 25 à 320γ) avec une moyenne relativement élevée.

125

Au total le fer sérique croit en passant des

. anémies de saignement et des anémies d'inflammation rhumatoïde aux anémies d'inflammation non rhumatoïde et de ces dernières aux anémies de "cirrhoses".

La croissance est

. significative des anémies de saignement aux inflammations non rhumatoïdes
(écart réduit de 2,181, soit 5%)

. un peu significative des inflammations rhumatoïdes aux inflammations non rhumatoïdes
(écart réduit de 1,720, soit 10%)

. significative des inflammations non rhumatoïdes aux "cirrhoses".
(écart réduit de 5,615, soit 1‰)

Ce qui peut se résumer ainsi :

inflammations rhumatoïdes $\leq$ inflammations non rhumatoïdes $<$ cirrhoses

saignements $<$ inflammations rhumatoïdes

saignements = inflammations rhumatoïdes

Anémies inflammatoires

Anémies inflammatoires rhumatoïdes

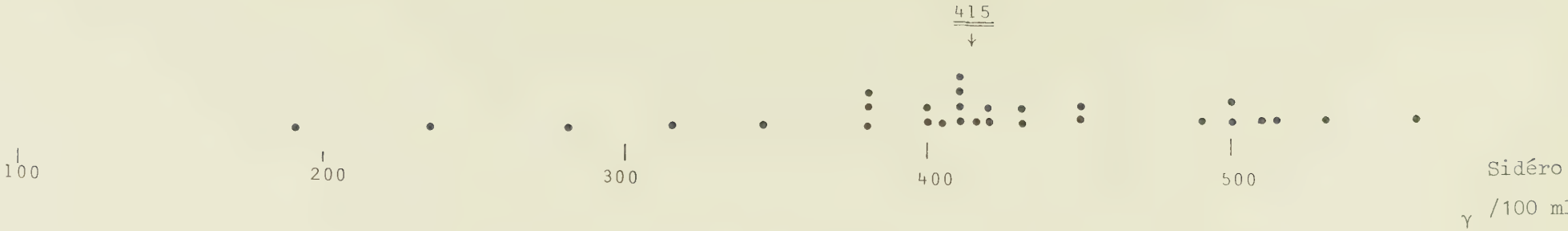
Anémies inflammatoires non rhumatoïdes

LA CAPACITE TOTALE DE FIXATION DE LA SIDEROPHILINE (SIDERO)

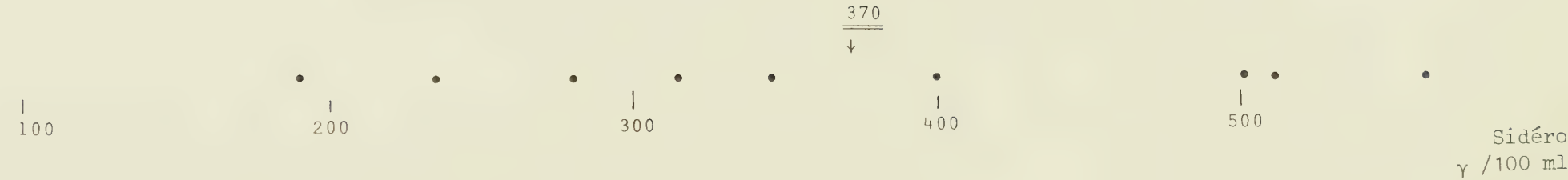
1 - Anémies inflammatoires

On retrouve ainsi que le montrent les histogrammes les deux classes différentes formées par les anémies inflammatoires rhumatoïdes et par les anémies inflammatoires non rhumatoïdes.

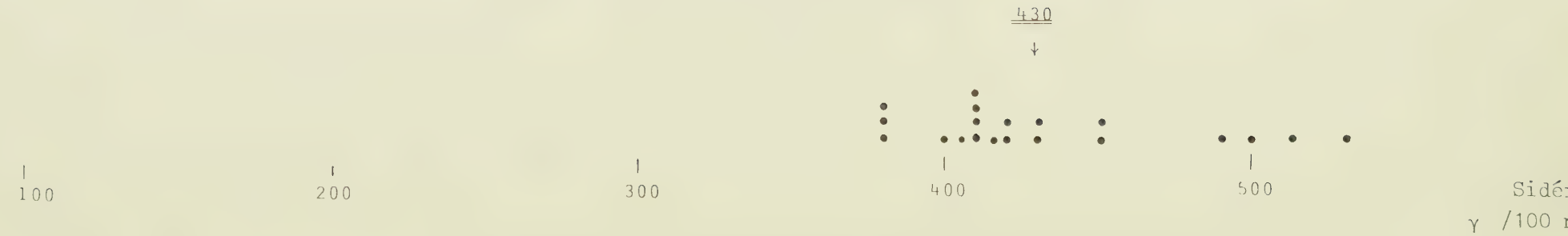
Cette différence est significative comme le prouve la valeur de l'écart réduit à 2,702 correspondant au risque de 1 % d'erreur.



Anémies de saignements



Saignements régénératifs



Saignements arégénératifs

2 - Anémies de saignement

La capacité totale de la sidérophiline n'est pas significativement différente entre les saignements régénératifs et ceux qui ne le sont pas (écart réduit de 1,865, soit 10%).

L'examen des histogrammes explique cela en montrant la très grande dispersion des saignements régénératifs et leur nombre restreint dans l'échantillon pour lequel on dispose de de cet examen.

Anémies des cirrhoses

3 - Anémies des "cirrhoses"

On constate une dispersion assez étendue de 100 à 470 cependant moins grande si on sort de l'histogramme une accumulation isolée de cas situés dans les valeurs élevées ; cela ne surprend pas si l'on pense aux nombreux mécanismes susceptibles d'induire une anémie qu'on peut rencontrer au cours des cirrhoses.

Au total la capacité totale de fixation de la sidérophiline augmente quand on passe des anémies non rhumatoïdes aux anémies des "cirrhoses" et des inflammations rhumatoïdes et de ces deux dernières à celles des saignements.

La croissance est

. significative des inflammations non rhumatoïdes aux inflammations rhumatoïdes (écart réduit de 2,762, soit 1%)

. un peu significative des inflammations non rhumatoïdes aux cirrhoses (écart réduit de 1,672, soit 10%)

. significative des cirrhoses aux saignements (écart réduit de 7,117, soit 1 °/₀₀)

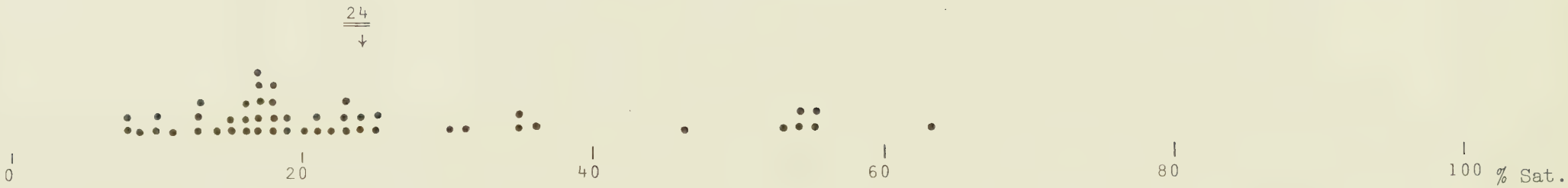
. significative des inflammations rhumatoïdes aux saignements (écart réduit de 6,884, soit 1 °/₀₀)

Ce qui peut se résumer ainsi :

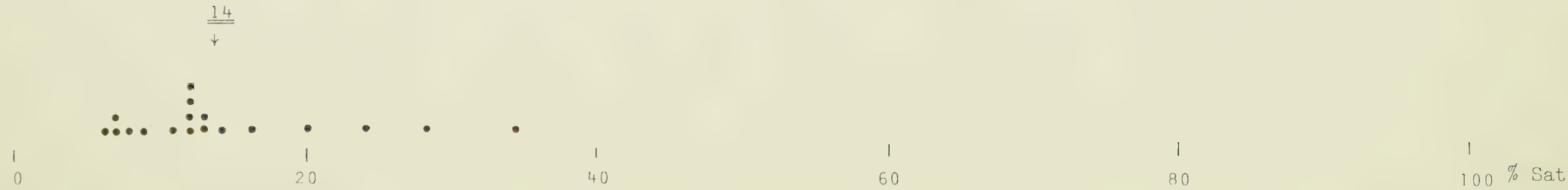
$$\text{inflammations non rhumatoïdes} \begin{cases} \leqslant \text{cirrhoses} \\ < \text{inflammations rhumatoïdes} \end{cases} \begin{cases} < \\ < \end{cases} \text{saignements}$$

cirrhoses $\leqslant$ inflammations rhumatoïdes (écart type 0,600, soit 60%)

Anémies inflammatoires



Inflammations non rhumatoïdes

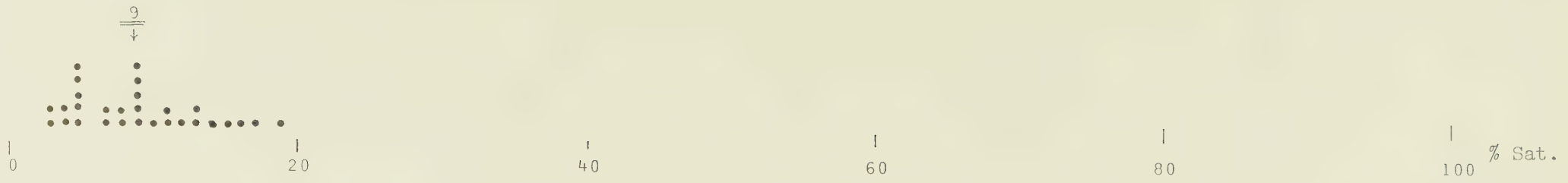


Inflammations rhumatoïdes

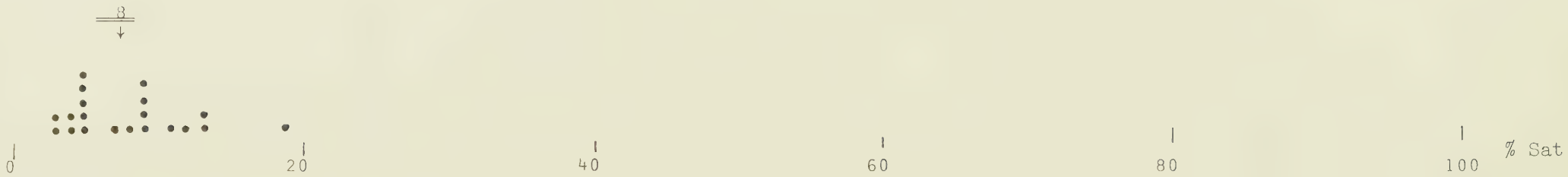
LE POURCENTAGE DE SATURATION DE LA SIDEROPHILINE (Sat)

1 - Anémies inflammatoires

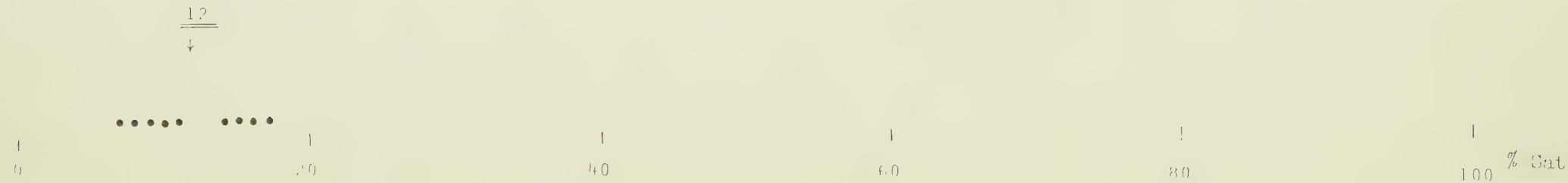
Les histogrammes retrouvent une différence nette entre inflammation rhumatoïde et inflammation non rhumatoïde et l'écart réduit (2,838) correspondant à 1% prouve que la saturation est significativement plus basse dans le cas des inflammations rhumatoïdes.



Anémies de saignement



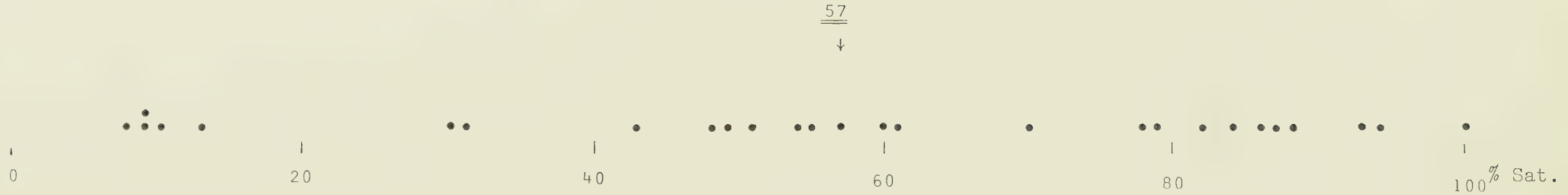
Saignements arégénératifs



Saignements régénératifs

2 - Anémies de saignement

Les anémies de saignement arégénératif ont une saturation significativement inférieure à celle des saignements régénératifs ainsi que le montrent les histogrammes comparatifs et comme le prouve la valeur de l'écart réduit à 2,477 correspondant à 2%.



Anémies des cirrhoses

3 - Anémies des cirrhoses

Il existe une assez grande dispersion du pourcentage de saturation de 8 à 100% correspondant certainement à la diversité des mécanismes en cause avec cependant une petite accumulation isolée de points bas.
La moyenne est cependant assez élevée à 57%.

Au total la saturation de la sidérophiline augmente :

- significativement des saignements arégénératifs aux saignements régénératifs

(écart réduit de 2,477, soit 2%)

- non significativement des saignements régénératifs aux inflammations rhumatoïdes

(écart réduit de 0,740, soit 50%)

- significativement des inflammations rhumatoïdes aux inflammations non rhumatoïdes

(écart réduit de 2,838, soit 1%)

- significativement des inflammations non rhumatoïdes aux cirrhoses

(écart réduit de 6,593, soit 1‰)

Ce qui peut se résumer ainsi

saignements arégénératifs < saignements régénératifs ≤ inflammations rhumatoïdes < inflammations non rhumatoïdes < cirrhoses

EXEMPLE D'UN CAS TYPIQUE

D'ANEMIE INFLAMMATOIRE

Madame B. Alice, 77 ans, est hospitalisée le 18 Mai 1972 pour anémie et asthénie intenses apparus semble-t-il au décours d'un épisode grippal deux mois auparavant.

. Le bilan biologique d'entrée confirme l'anémie

- 7,2 g/100 ml d'hémoglobine
- légèrement hypochrome (CCMH = 30,7)
- à VGM légèrement haut (97 μ^3)
- et arégénérative (80.000 réticulocytes)
- le fer sérique à 55 γ /100 ml et la capacité totale de la sidérophiline à 275 γ /100 ml sont diminués.

. Il existe un syndrome inflammatoire important avec

- VS à 140 à la 1ère heure
- hyper α^2 globulinémie à 10,5 g/l
- hyper γ globulinémie à 17 g/l

. Le bilan clinique d'entrée est presque normal, il montre

- un état général bien conservé
- un léger amaigrissement de 2 kg (54 kg contre 56 avant la grippe)
- une dyspnée d'effort post grippale bien compréhensible étant donné le degré de l'anémie
- un léger œdeme des membres inférieurs
- une infection dentaire chronique
- une atrésie vaginale avec écoulement purulent.

. La découverte d'une légère plasmocytose sanguine (750 par mm^3) confirmée par le myélogramme riche en plasmocytes oriente un moment vers une maladie de Kähler ou de Waldestroëm mais

- l'immunoélectrophorèse s'avère normale
- il n'y a pas de protéinurie de Bences Jones
- la radiographie du squelette complet est normale ainsi que
- la calcémie
- la phosphorémie
- et le nouveau myélogramme contemporain d'une biopsie médullaire qui ne montrent qu'une plasmocytose réactionnelle non dystrophique avec absence de cellule anormale ou de métastase éliminent ces hypothèses.

. Devant l'absence de signe clinique, un bilan systématique, radiologique, biologique et endoscopique est entrepris à la recherche d'une néoplasie ou d'une infection profonde capables d'expliquer une telle accélération de la vitesse de sédimentation.
On ne retrouve qu'une infection urinaire à E. Coli.

La malade sort le 24 Juin 1972

- il n'y a pas de diagnostic précis
- la malade n'a subi aucun traitement exceptés ceux des infections
  . urinaire
  . vaginale
  . dentaire
- l'anémie persiste légèrement moins intense (8,7 g)
- la VS est toujours très élevée (120 à la 1ère heure)

. La malade est ensuite revue régulièrement à la consultation externe, aucune affection ne se révèle

- le 1er Août 1972
  . la VS est redescendue à 75
  . l'hémoglobine est remontée à 10,2 g/100 ml
  . le bilan clinique est normal
- fin Septembre 1972
  . la VS est à 50
  . il n'y a plus d'anémie (13 g/100 ml)
- fin 1972, tout est redevenu normal VS et hémoglobine
- en Mai 1974 la malade est revue et se porte parfaitement bien.

. Au total, des infections banales localisées et prolongées ont entrainé un syndrome inflammatoire intense avec comme conséquence principale une anémie profonde. Celle-ci a régressé avec le traitement des affections causales, parallèlement au syndrome inflammatoire mais légèrement plus vite (trois mois contre cinq mois).

Un élément n'a pu être vérifié : la captation du fer par les cellules réticulaires de la moëlle et son départ de celles-ci après le retour à la normale.

RECHERCHE DE CORRELATIONS ENTRE LES DIFFERENTS CARACTERES HEMATOLOGIQUES DES ANEMIES INFLAMMATOIRES

I - CHOIX DE L'ECHANTILLON

. Au terme de l'étude précédente, nous avons conclu que les anémies inflammatoires des polyarthrites rhumatoïdes n'étaient pas en fait des anémies inflammatoires banales.

Nous retiendrons en conséquence, pour la présente étude les seules anémies inflammatoires non rhumatoïdes.

. Pour rendre cette étude possible nous ne pouvons retenir que les cas dont nous possédons la valeur des caractères hématologiques essentiels (hémoglobine, VGM, CCMH, fer sérique, sidérophiline totale, saturation de la sidérophiline).

Cette sélection diminue-t-elle la représentativité des cas retenus par rapport à notre échantillon total ?

Nous ne le pensons pas.

En effet, le taux du fer sérique et celui de la sidérophiline sont les seuls paramètres qui manquent parfois au bilan.

L'absence de cette étude n'étant pas du tout synonyme de séjour bref, nous ne pensons pas exclure cette catégorie particulière de malades en opérant notre "sélection". (d'ailleurs, les cas des malades dont le séjour a été trop bref pour établir ce bilan hématologique, sont regroupés au sein des anémies non étudiées ou non exploitables).

. Des erreurs de dosages, de transcription de ceux-ci, une pathologie associée et non reconnue introduisent des valeurs aberrantes.

Celles-ci risquent de fausser la recherche d'éventuelles corrélations entre les diverses constantes.

Est-il possible d'éliminer la majeure partie de ces valeurs aberrantes ?

Oui, si la distribution répond à une loi normale (gaussienne) et que nous prenions les 95% des cas centrés sur la moyenne calculée.

L'examen des histogrammes des divers paramètres des anémies inflammatoires non rhumatoïdes permet de classer leur distribution comme probablement normale.

L'ensemble des cas situés à 2 écarts types * au plus de la moyenne observée représente 95% des cas appartenant au type étudié.

Nous éliminerons donc tous les cas distants de plus de deux écarts types de la moyenne observée.

---

* *L'écart type c'est la racine carrée de la variance, c'est-àdire la racine carrée de la somme des écarts quadratiques rapportée au nombre de degrés de liberté*

$$\text{Ecart type} = \left[\Sigma (m-x)^2 / (n-1)\right]^{1/2}$$

n = *nombre de cas de la série*
m = *moyenne observée*
x = *valeur de chaque cas*
$\Sigma (m-x)^2$ = *somme des carrés de la différence entre moyenne observée et chaque valeur*

II - METHODE UTILISEE

. La représentation de tous les cas (de l'échantillon) dans le plan par la valeur d'un caractère hématologique choisi en abscisse(horizontale) et par la valeur d'un autre caractère hématologique choisi en ordonnée (verticale) aboutit à un nuage de points.

. S'il existe une certaine corrélation entre les deux caractères hématologiques confrontés, la répartition des points ne se fera pas au hasard mais se rapprochera d'une façon significative de la courbe représentative de la loi de corrélation.

. L'ordinateur ne permet pas de trouver directement une fonction et la courbe représentative d'une loi de corrélation qui n'existe peut-être pas.

. Il permet, pour des fonctions choisies au départ de trouver les coefficients (de ces fonctions) rapprochant au maximum leur courbe représentative de la répartition des points sur le plan.

. Il permet également de trouver le degré de validité statistique de la fonction représentée ainsi que son degré de représentativité.

En effet, la représentativité d'un modèle vis à vis d'un ensemble de valeurs est indépendante de la significativité de ce modèle vis à vis de la (ou des) loi(s) qui lie(nt) peut-être ces valeurs.

L'exemple du fer sérique des anémies des cirrhoses explique ce paradoxe.
Sa valeur moyenne représente exactement l'ensemble des valeurs observées, elle ne peut représenter un phénomène qui répond à des causes diverses et indépendantes.
Sa significativité vis à vis du phénomène est donc nulle.

. Il en serait autrement si les anémies des cirrhoses répondaient à une seule cause (ou à plusieurs causes liées).

La dispersion des valeurs observées serait alors beaucoup plus faible (ou moins aléatoire) et la moyenne aurait une significativité vis à vis du phénomène.

La collaboration d'un statisticien* et la libre disposition d'un ordinateur nous ont permis de confronter entre eux tous les caractères hématologiques retenus.

A savoir,

Hb en fonction de	VGM
	CCMH
	Fe
	Sidérophiline
	Saturation
	VS
VGM en fonction de	CCMH
	Fe
	Sidérophiline
	Saturation
	VS
CCMH en fonction de	Fe
	Sidérophiline
	Saturation
	VS
Fe en fonction de	Sidérophiline
	Saturation
	VS
Sidérophiline en fonction de	Saturation
	VS
Saturation en fonction de	VS

Soit 21 types de corrélations possibles.

* *Nous remercions ici particulièrement notre ami Alain CARISTAN qui a effectué pour nous ce travail de programmation et l'interprétation des résultats fournis par l'ordinateur.*

Nous avons également recherché leur éventuelle conformité avec cinq types courants de fonction

- linéaire $f(x) = (ax + b)$
- parabolique $f(x) = ax^2 + bx + c$
- hyperbolique $f(x) = \frac{ax + b}{cx + d}$
- exponentielle $f(x) = ae^x + b$
- logarithmique $f(x) = aLogx + b$

Nous représenterons pour chaque corrélation recherchée

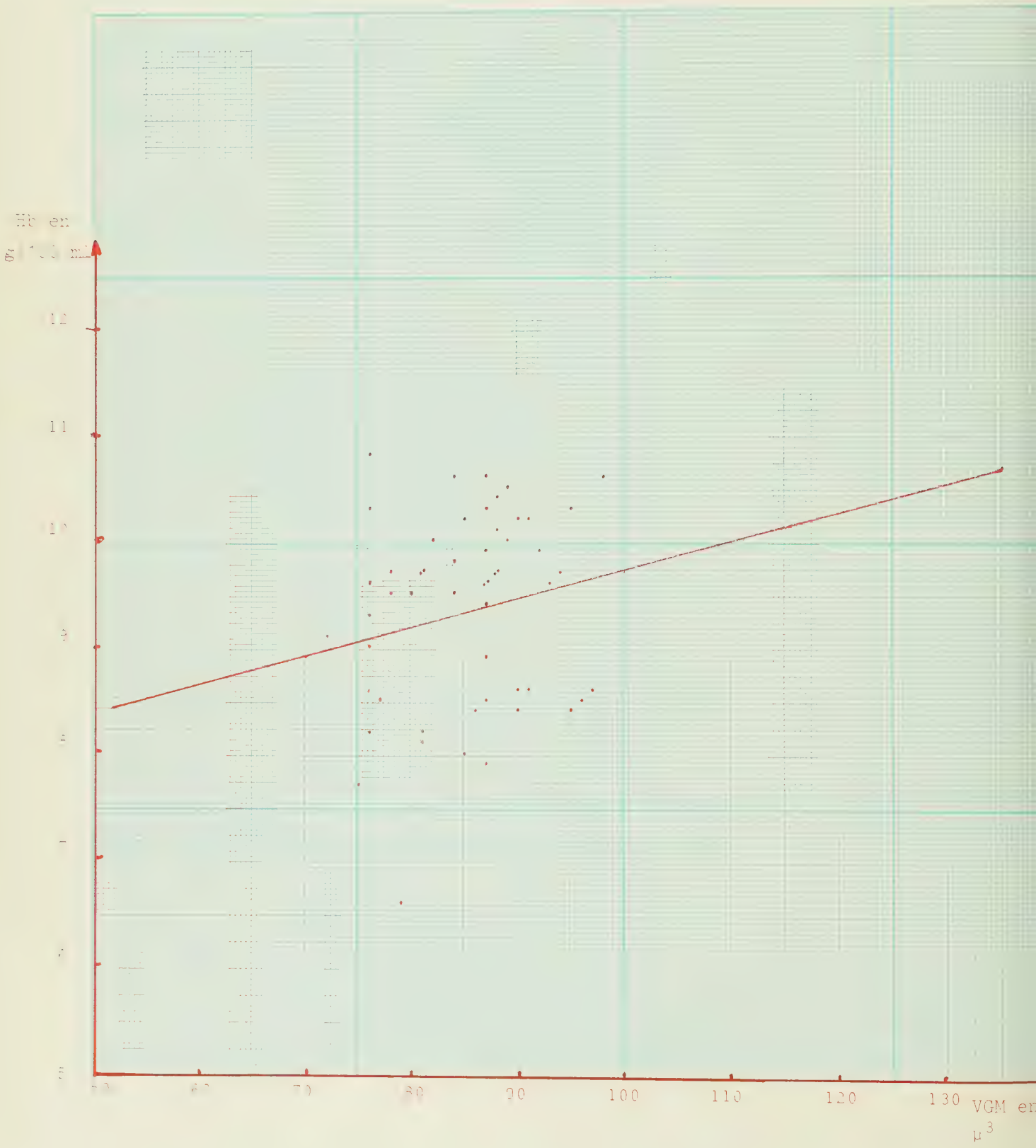
. l'ensemble des points obtenus expérimentalement

. la courbe la plus représentative de la loi de corrélation quand elle existe (fournie par l'ordinateur).

Nous indiquerons

. la qualité de la représentativité de la courbe obtenue (coefficient de corrélation fournie par l'ordinateur)

. la significativité de la loi trouvée vis à vis d'une éventuelle loi de corrélation.
(test de significativité fourni par l'ordinateur).


Hb en
g
12
11
60
70
80
90
100
110
120
130
VGM en
μ3

III - RESULTATS OBTENUS

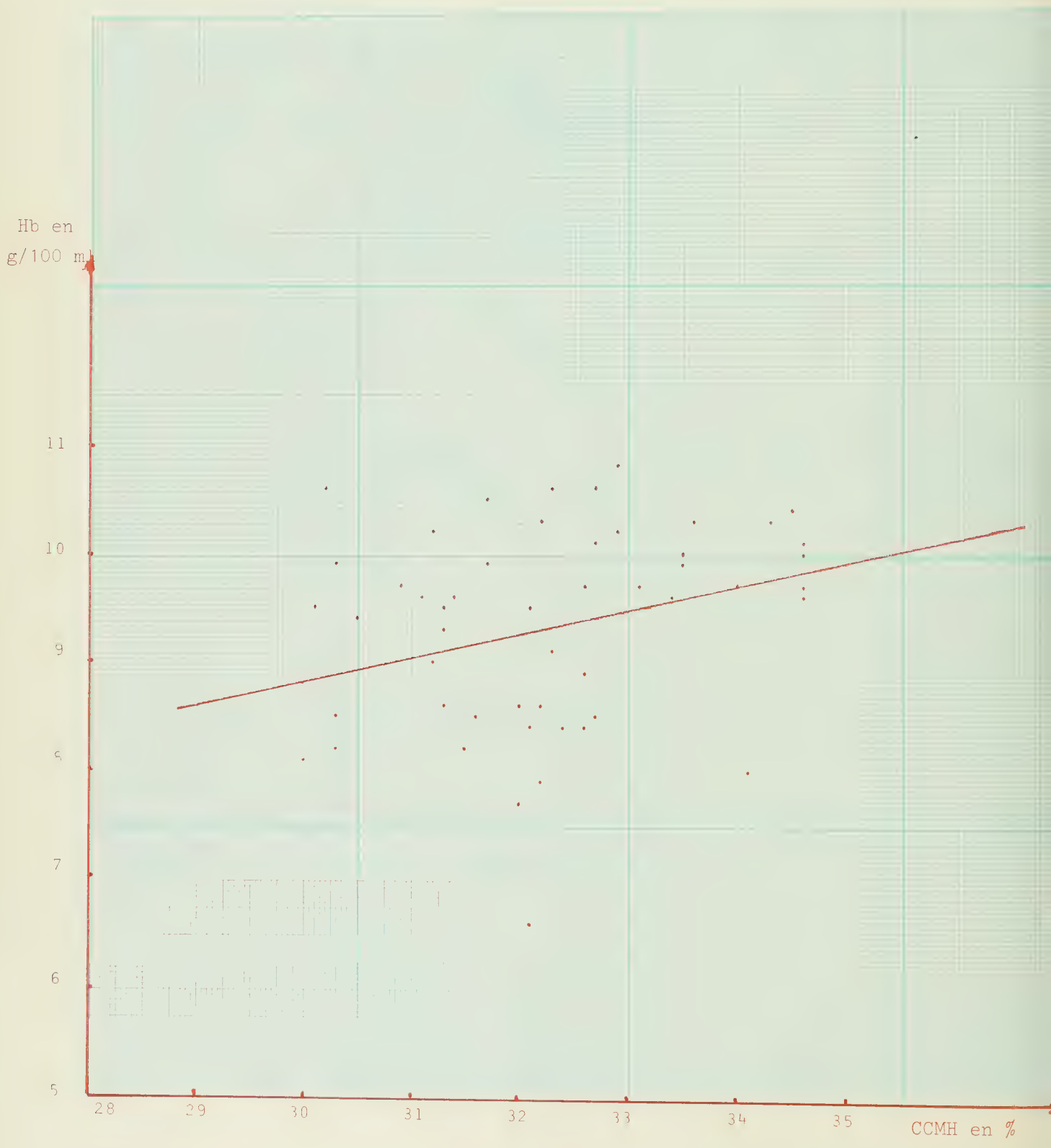
A - CORRELATION DU TAUX D'HEMOGLOBINE

1 - Avec le volume globulaire moyen

La loi la plus proche d'une éventuelle corrélation est une loi de proportionnalité représentée par la courbe ci-contre.

L'examen du nuage de points dont elle serait la représentation permet d'émettre des doutes sur cette représentativité.

La valeur très faible du coefficient de corrélation et du test de significativité confirment l'absence de corrélation sur l'échantillon.


Hb en
g/100 ml
11
10
9
8
7
6
5
28
29
30
31
32
33
34
35
CCMH en %

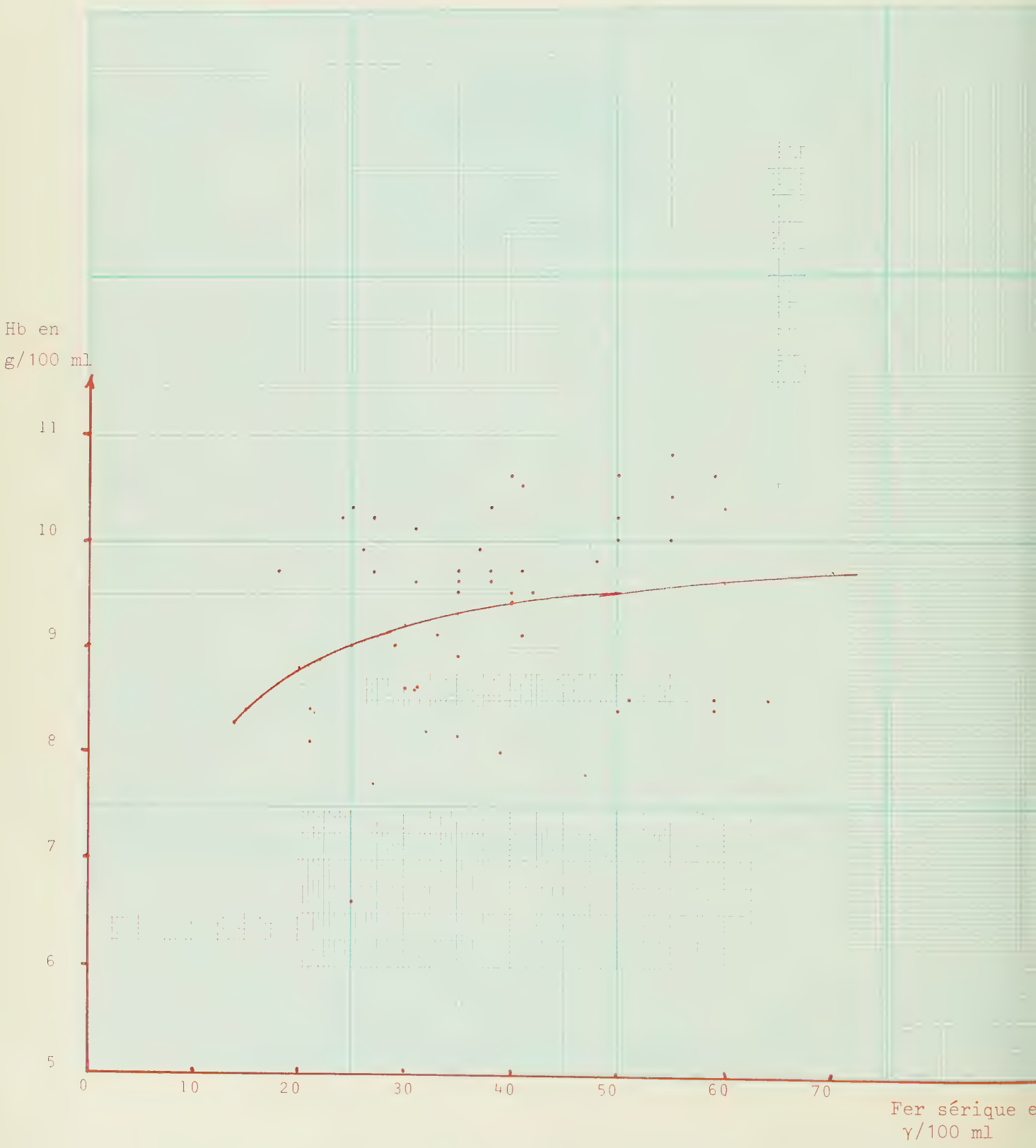
2 - Avec la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

La loi la plus proche de la corrélation recherchée est une loi de proportionnalité.

L'examen comparatif de la courbe représentative et du nuage de points montre une certaine corrélation qui est confirmée par un coefficient de corrélation et un test de significativité élevés.

On peut donc dire qu'en moyenne le taux d'hémoglobine et la concentration corpusculaire sont liés par une relation de proportionnalité.

En d'autres termes, la CCMH semble d'autant plus basse que l'anémie est plus intense.


Hb en
g/100 ml
11
10
9
8
7
6
5
0
10
20
30
40
50
60
70
Fer sérique e
γ/100 ml

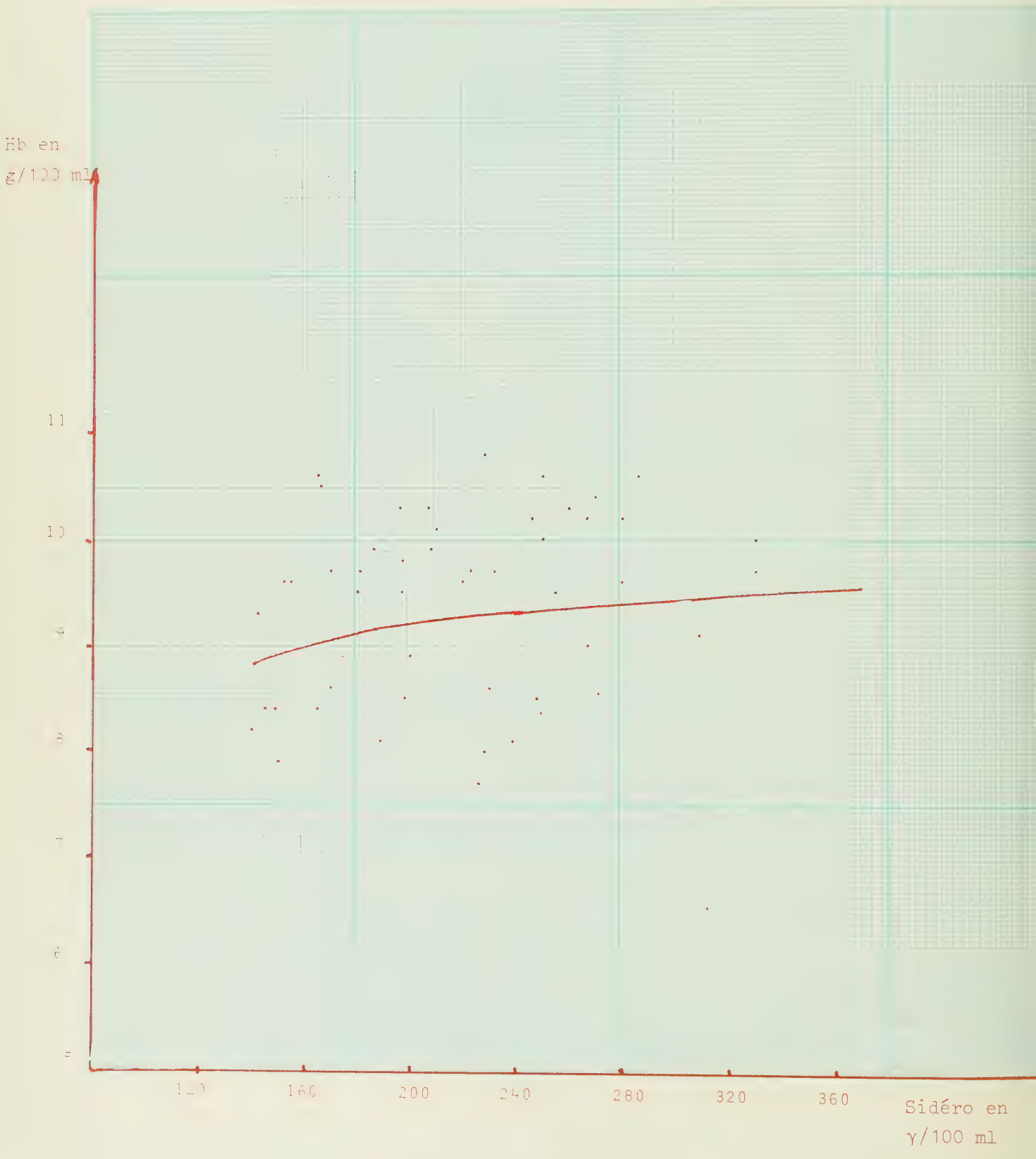
3 - Avec le fer sérique

La loi la plus proche de la corrélation recherchée est de type hyperbolique.

La comparaison de la courbe représentative avec le nuage de points ne permet pas de se décider sur une concordance réelle.

Les valeurs limites du coefficient de corrélation et du test de significativité expriment une corrélation possible entre l'hémoglobine et le fer sérique.

Une plus grande fiabilité des résultats d'expérience permettrait seule de la confirmer ou non.

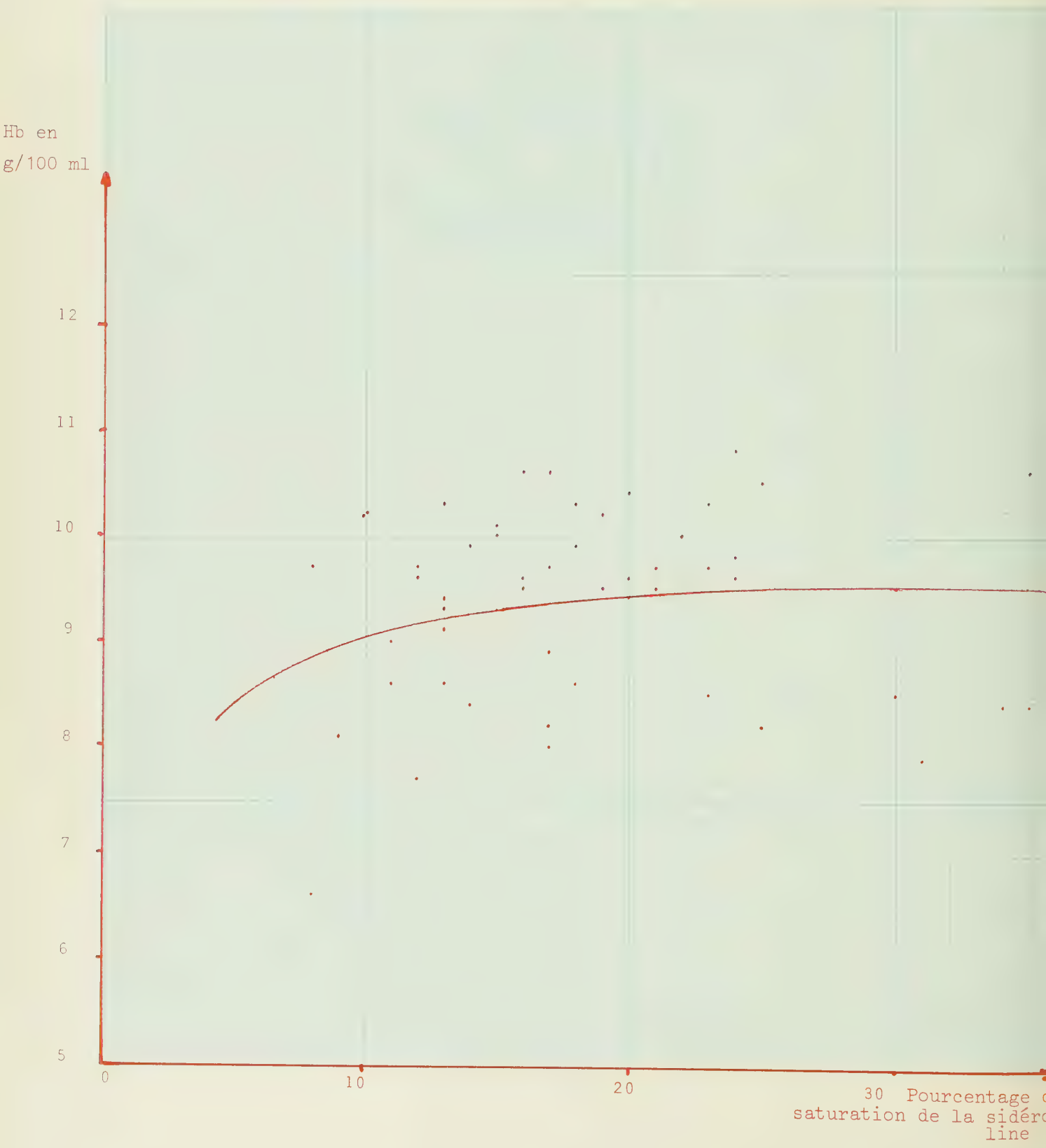

Hb en
g/100 ml
11
10
9
8
7
6
5
120
160
200
240
280
320
360
Sidéro en
γ/100 ml

4 - Avec la capacité totale de saturation de la sidérophiline

Ici également la fonction la plus proche de la corrélation éventuelle entre hémoglobine et sidérophiline est une fonction hyperbolique.

Il existe peut-être une corrélation réelle entre hémoglobine et la capacité totale de saturation en fer de la sidérophiline, mais le coefficient de corrélation et le test de significativité sont trop faibles pour l'affirmer.

Là aussi une plus grande précision et fidélité des dosages permettraient de se prononcer.

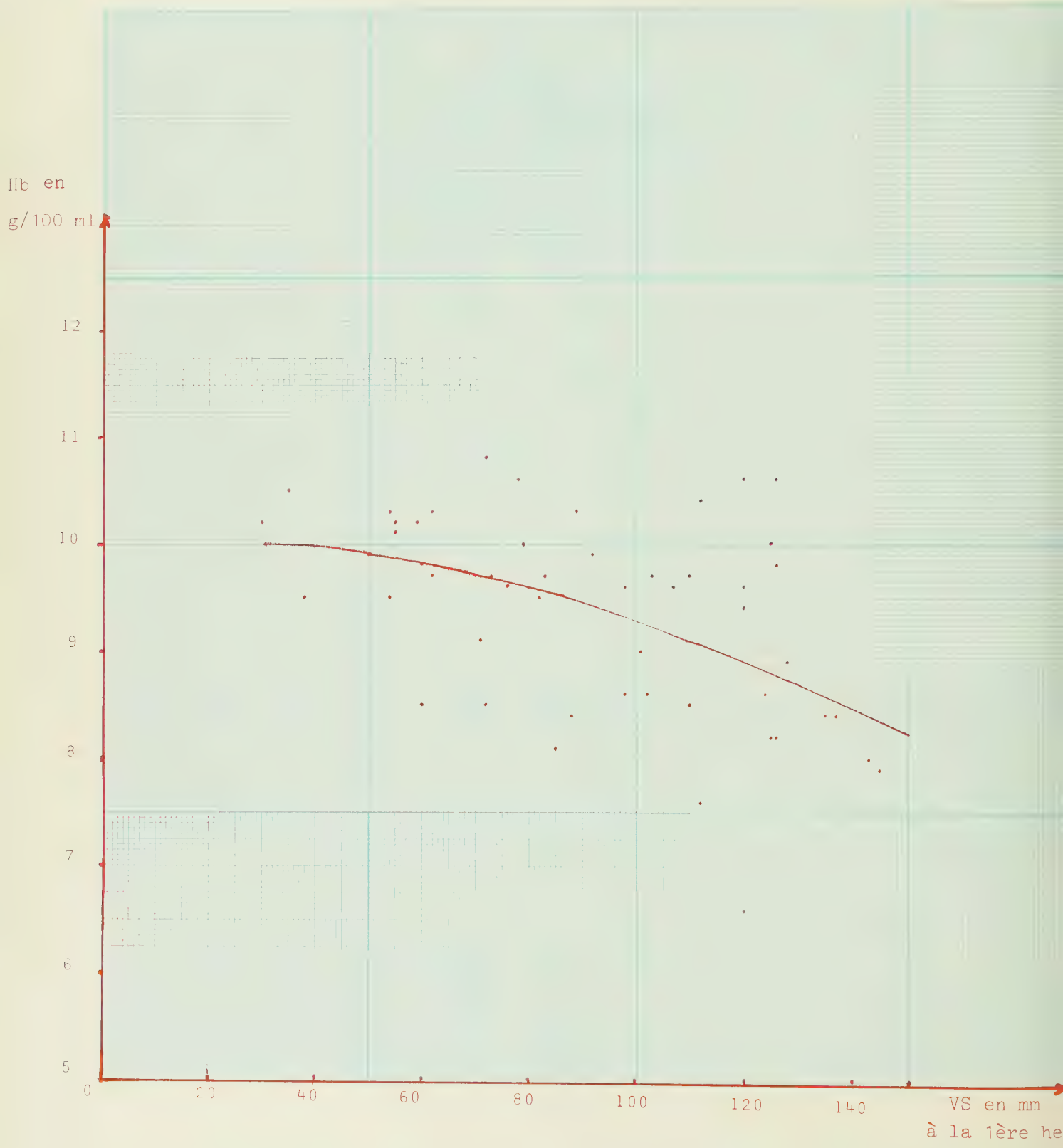

Hb en
g/100 ml
12
11
10
9
8
7
6
5
0
10
20
30 Pourcentage d
saturation de la sidéro
line

5 - Avec le pourcentage de saturation en fer de la sidérophiline

La fonction la plus représentative du nuage de points est une fonction hyperbolique.

Il n'existe cependant aucune corrélation apparente entre hémoglobine et saturation ainsi que le montre l'examen comparé de la courbe et du nuage de points.

La faible valeur du coefficient de corrélation et du test de significativité le confirment.

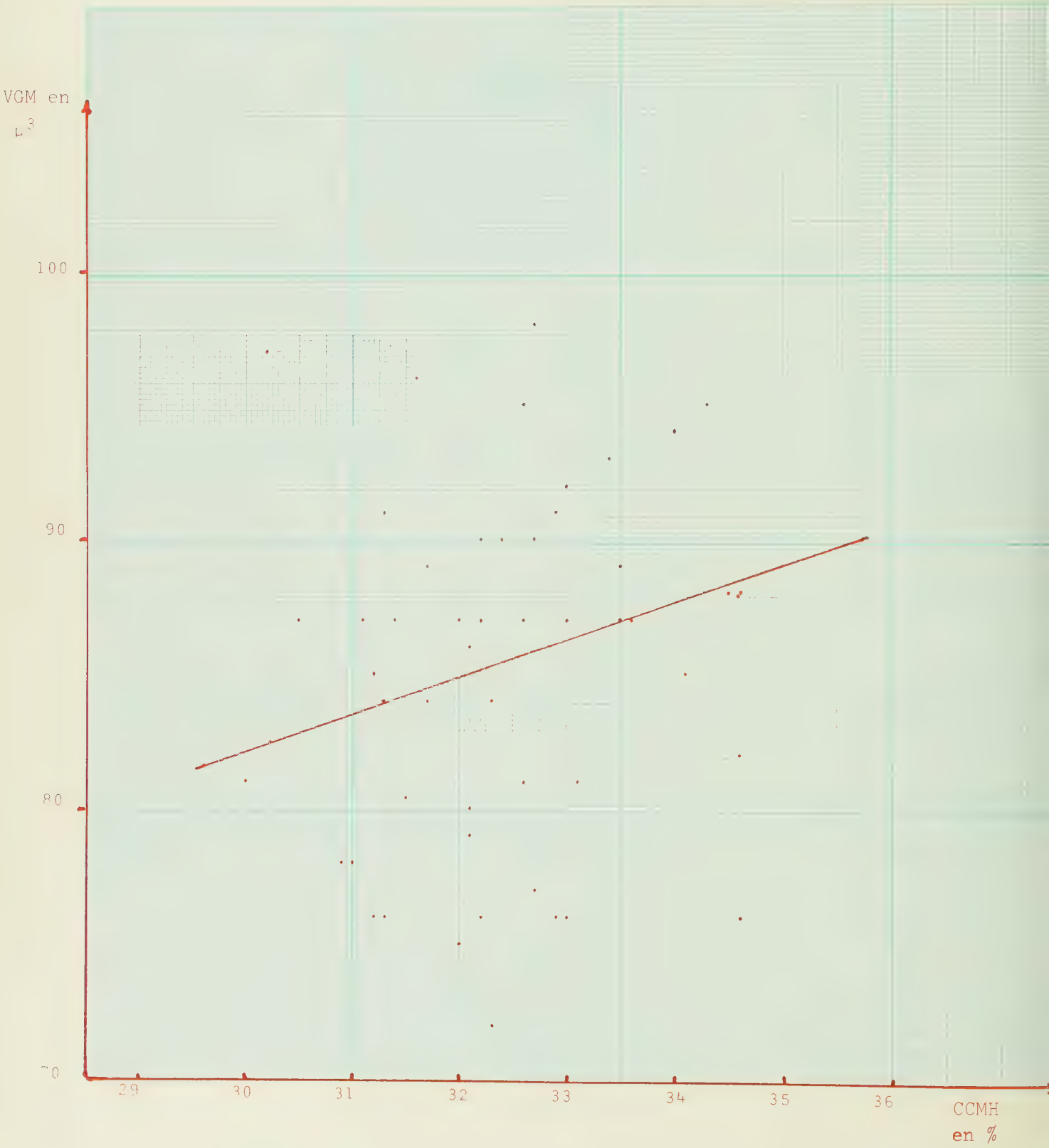

Hb en
g/100 ml
12
11
10
9
8
7
6
5
0
20
40
60
80
100
120
140
VS en mm
à la 1ère he

6 - Avec la vitesse de sédimentation globulaire (VS)

L'ensemble des points expérimentaux est représenté par une fonction parabolique.

L'examen du graphique, une corrélation très élevée et une significativité très forte confirment la corrélation entre hémoglobine et vitesse de sédimentation globulaire.

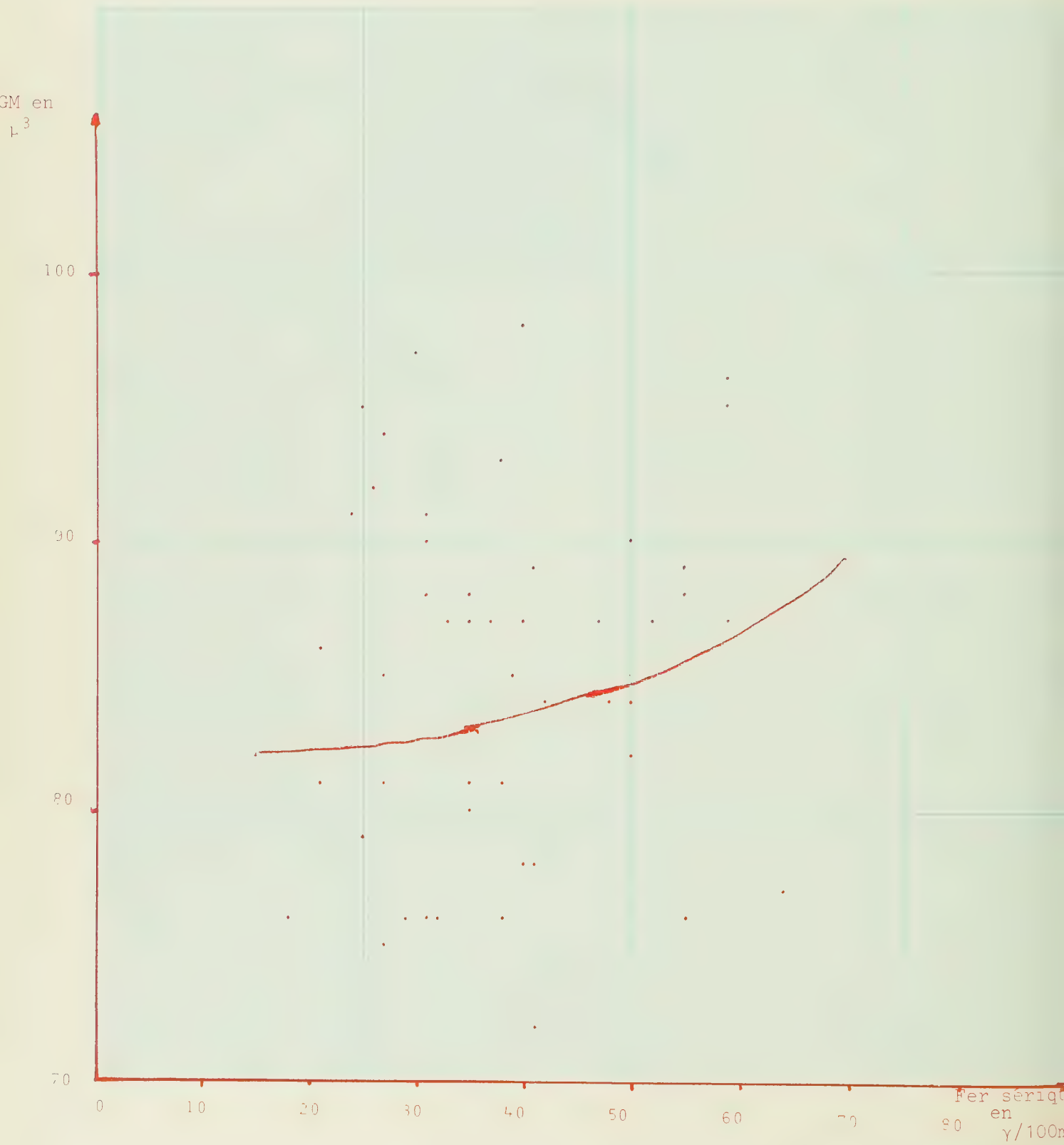
On peut dire que le taux d'hémoglobine décroit proportionnellement au carré de la vitesse de sédimentation.


VGM en
μ3
100
90
80
70
29
30
31
32
33
34
35
36
CCMH
en %

B - CORRELATION DU VOLUME GLOBULAIRE MOYEN

1 - Avec la concentration corpusculaire en hémoglobine

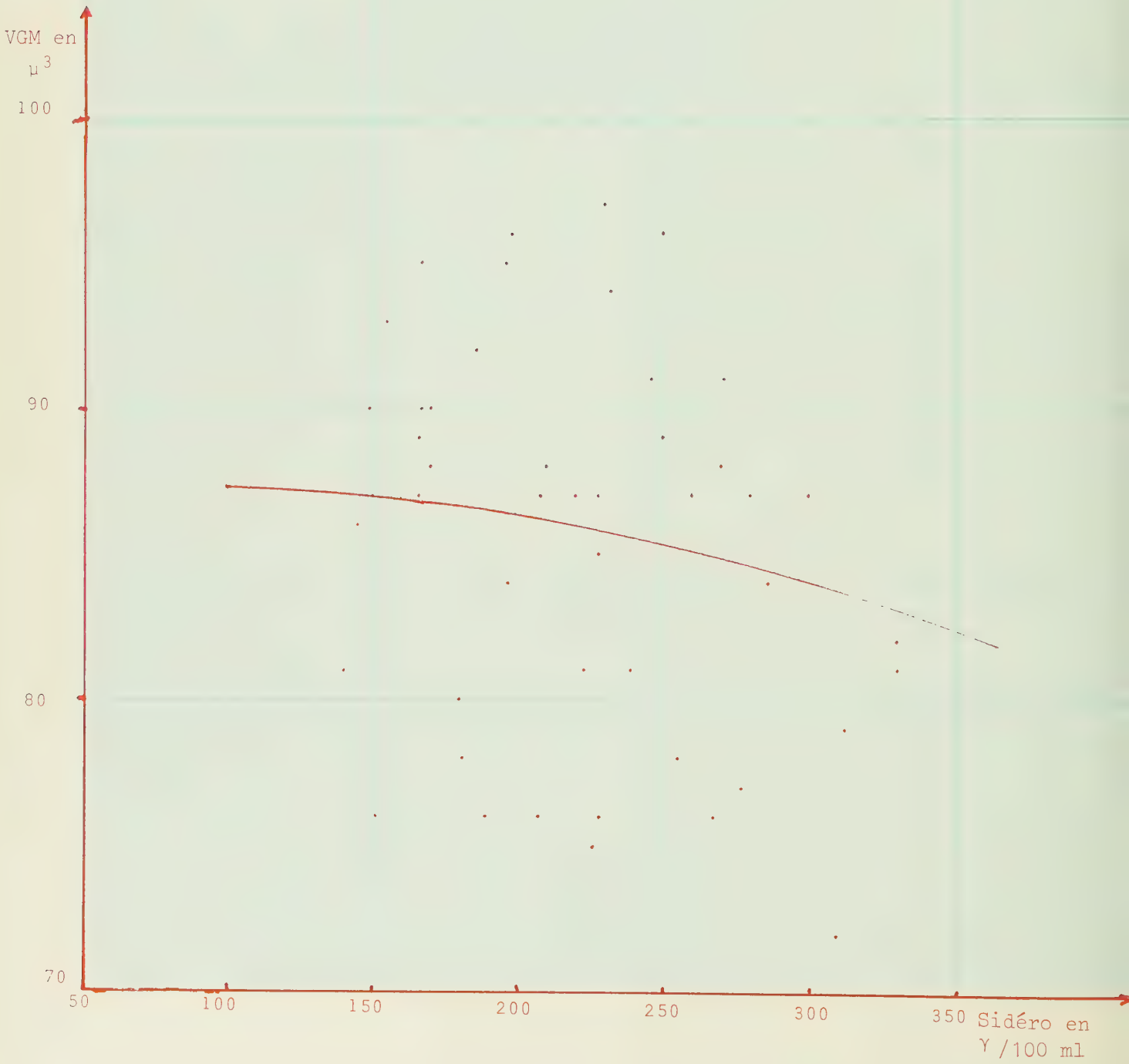
Le VGM croit proportionnellement à la CCMH ainsi que le montre le graphique et comme le confirment le coefficient de corrélation et le test de significativité relativement élevés.


GM en
μ3
100
90
80
70
0
10
20
30
40
50
60
70
80
Fer sériq
en
γ/100m

2 - Avec le fer sérique

La fonction la plus représentative de l'ensemble des points expérimentaux représentés ci-contre est une fonction de croissance exponentielle.

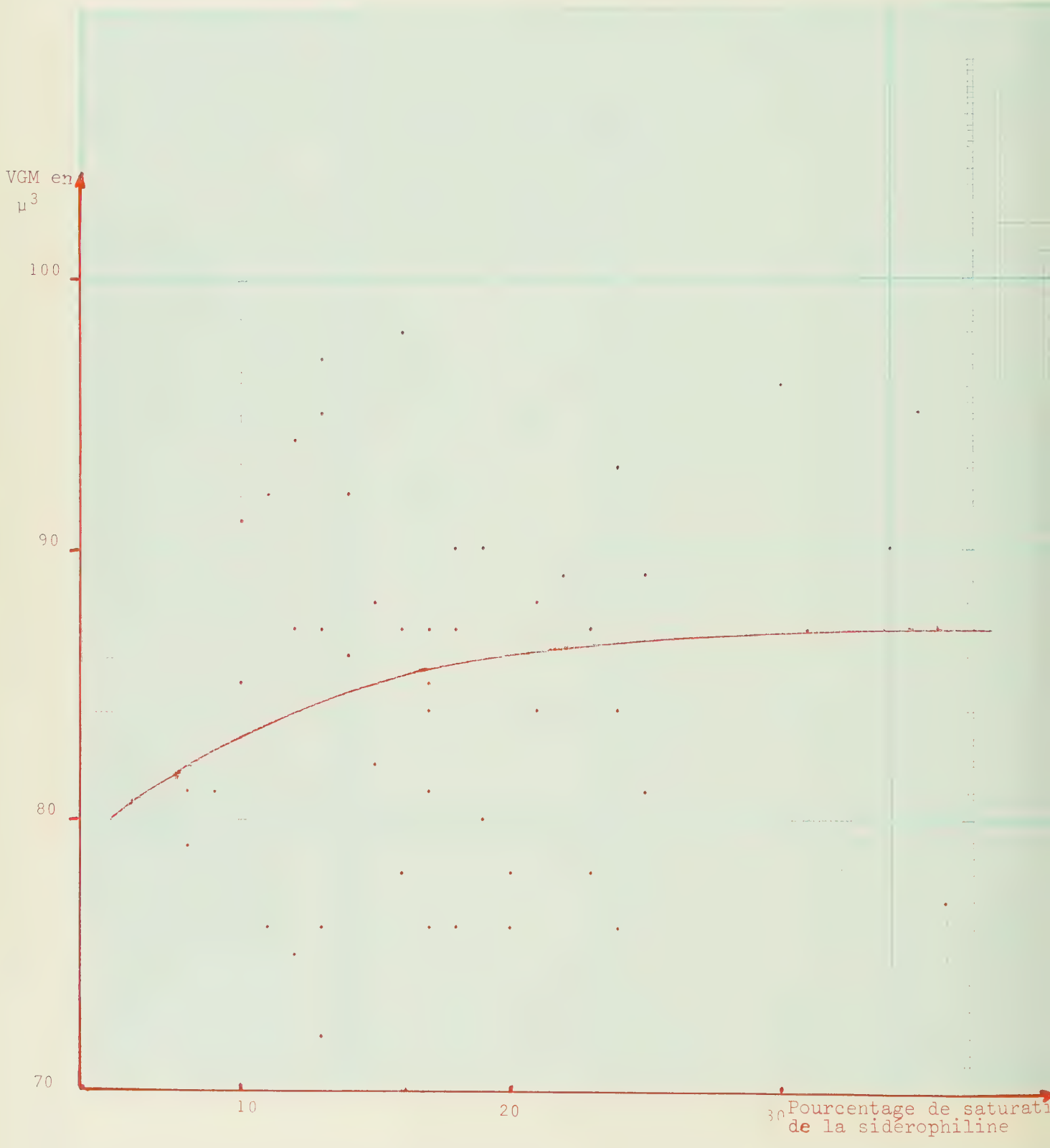
La comparaison de la courbe représentative et du nuage de points, la faiblesse du coefficient de corrélation et du test de significativité rendent cependant peu probable la corrélation VGM - Fer sérique.


VGM en
μ3
100
90
80
70
50
100
150
200
250
300
350 Sidéro en
γ/100 ml

3 - Avec la sidérophiline (capacité totale de fixation) (sidéro)

Une décroissance proportionnelle au carré du taux de sidérophiline totale représente au mieux l'ensemble des points expérimentaux.

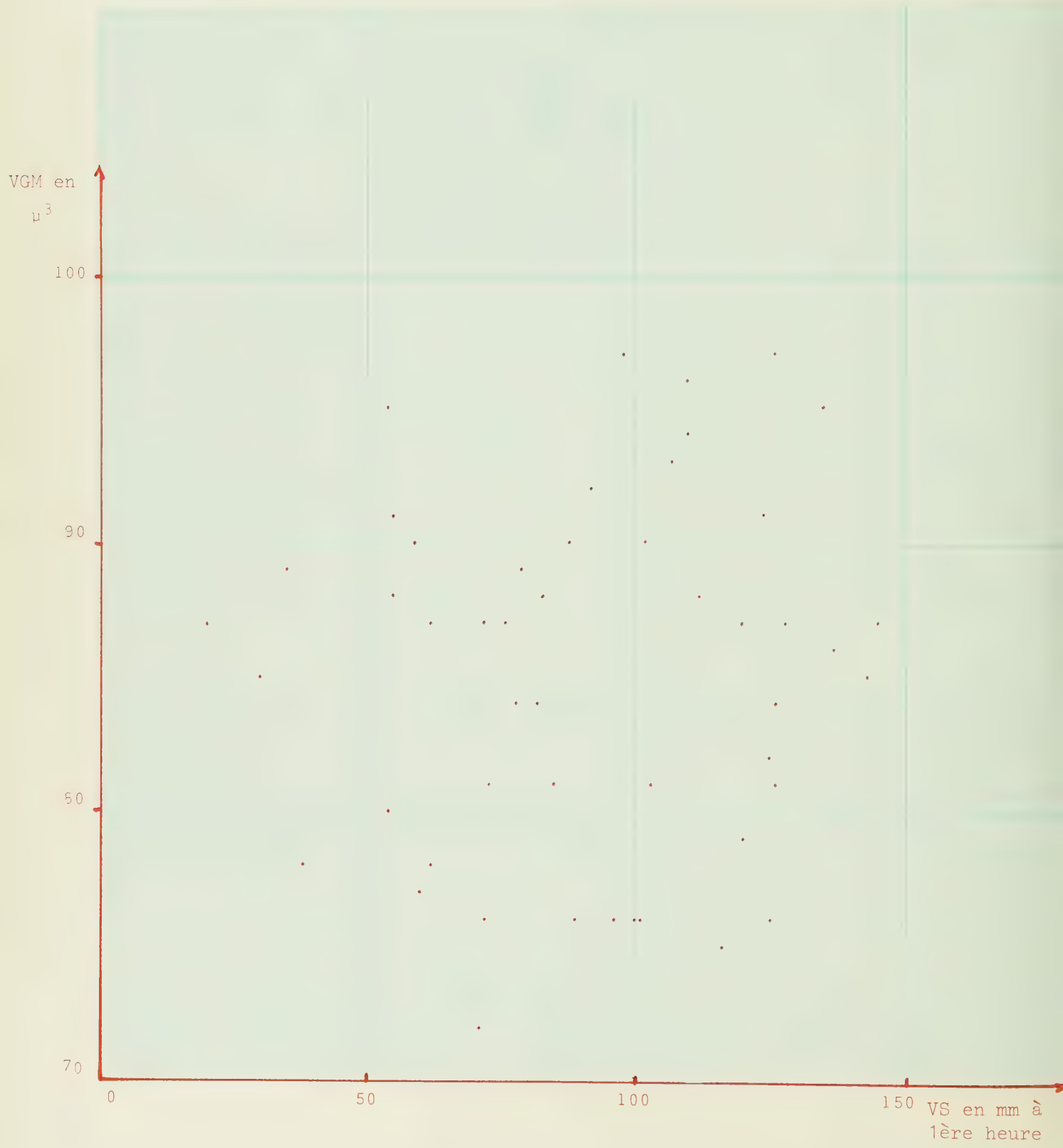
Cependant la significativité est trop faible pour dire que la corrélation VGM capacité totale de sidérophiline existe.


VGM en
μ3
100
90
80
70
10
20
30
Pourcentage de saturati
de la sidérophiline

4 - Avec le pourcentage de saturation en fer de la sidérophiline (Sat.)

La courbe la plus représentative du nuage de points expérimentaux croit d'une façon inversement proportionnelle au pourcentage de saturation (fonction hyperbolique).

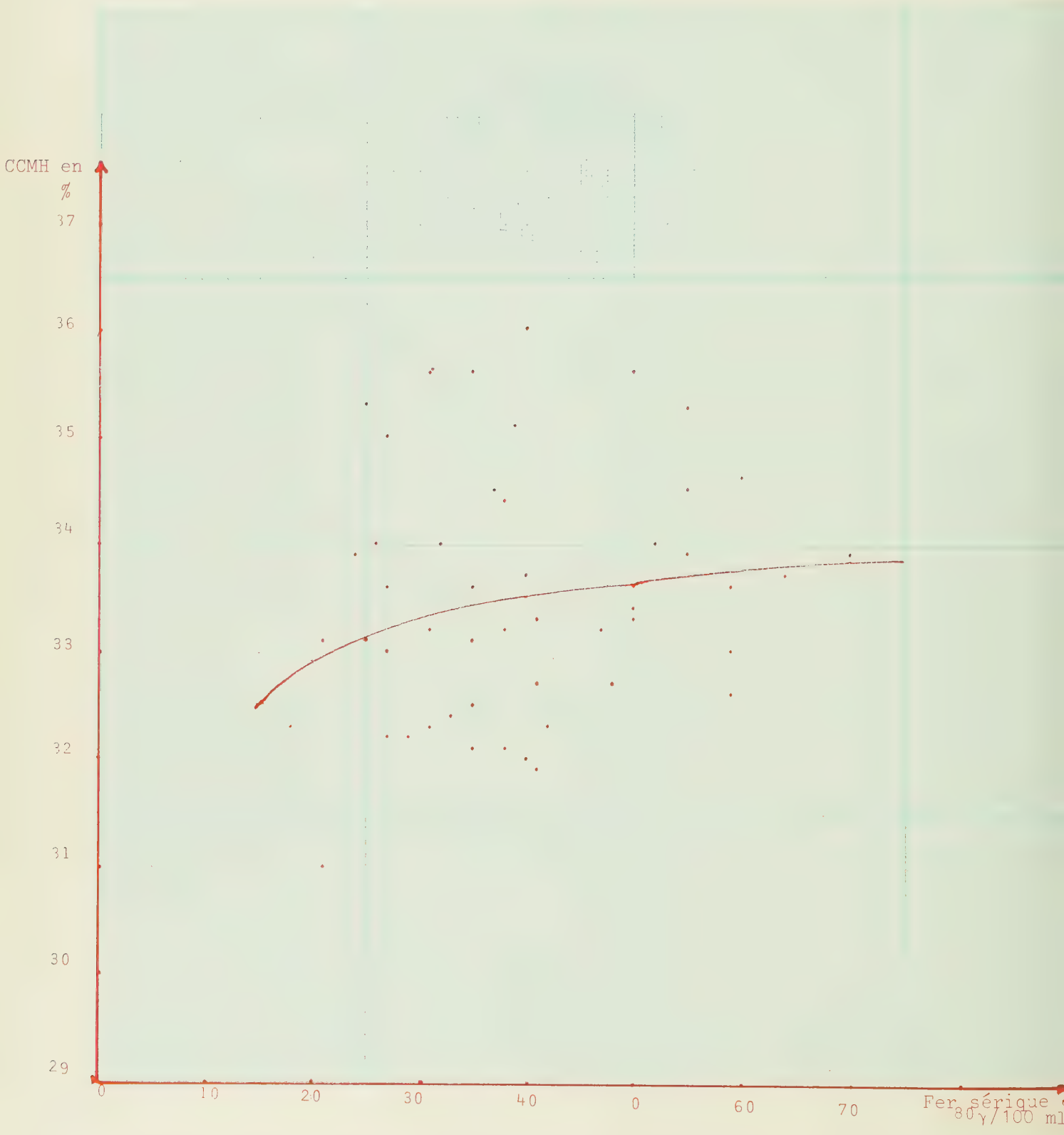
La grande dispersion des points, la corrélation très faible ainsi que le peu de significativité de la courbe montrent qu'il n'existe pas de corrélation VGM saturation.


VGM en
μ3
100
90
80
70
0
50
100
150
VS en mm à
1ère heure

5 - Avec la vitesse de sédimentation (VS)

On ne trouve pas parmi les cinq fonctions présentées à l'analyse de l'ordinateur, de courbe représentative de l'ensemble des points du graphique.

Il n'y a donc aucune corrélation entre VGM et VS et l'examen du nuage représentatif le confirme bien.


CCMH en %
37
36
35
34
33
32
31
30
29
0
10
20
30
40
0
60
70
Fer sérique
80 γ/100 ml

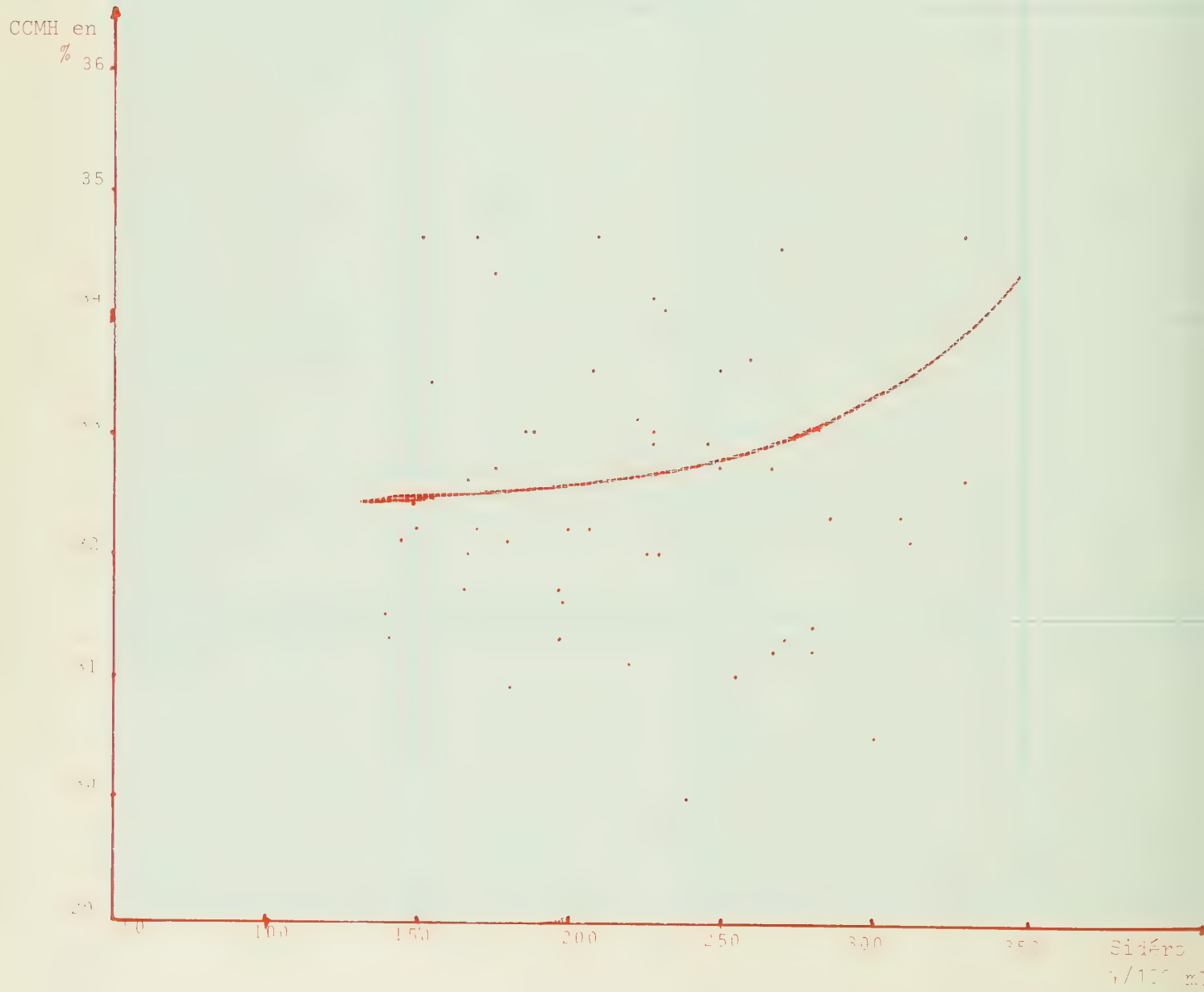
C - CORRELATIONS DE LA CONCENTRATION CORPUSCULAIRE MOYENNE EN HEMOGLOBINE (CCMH) avec

1 - Le taux de fer sérique

La courbe représentative des points expérimentaux est de type hyperbolique (croissance inversement proportionnelle).

La dispersion des points semble lui accorder une significativité restreinte.

Cependant, le coefficient de corrélation et le test de significativité assez élevés ne permettent pas d'éliminer la corrélation CCMH - Fer sérique ; celle-ci est possible. Là aussi une plus grande fiabilité des résultats d'examens permettrait de conclure.

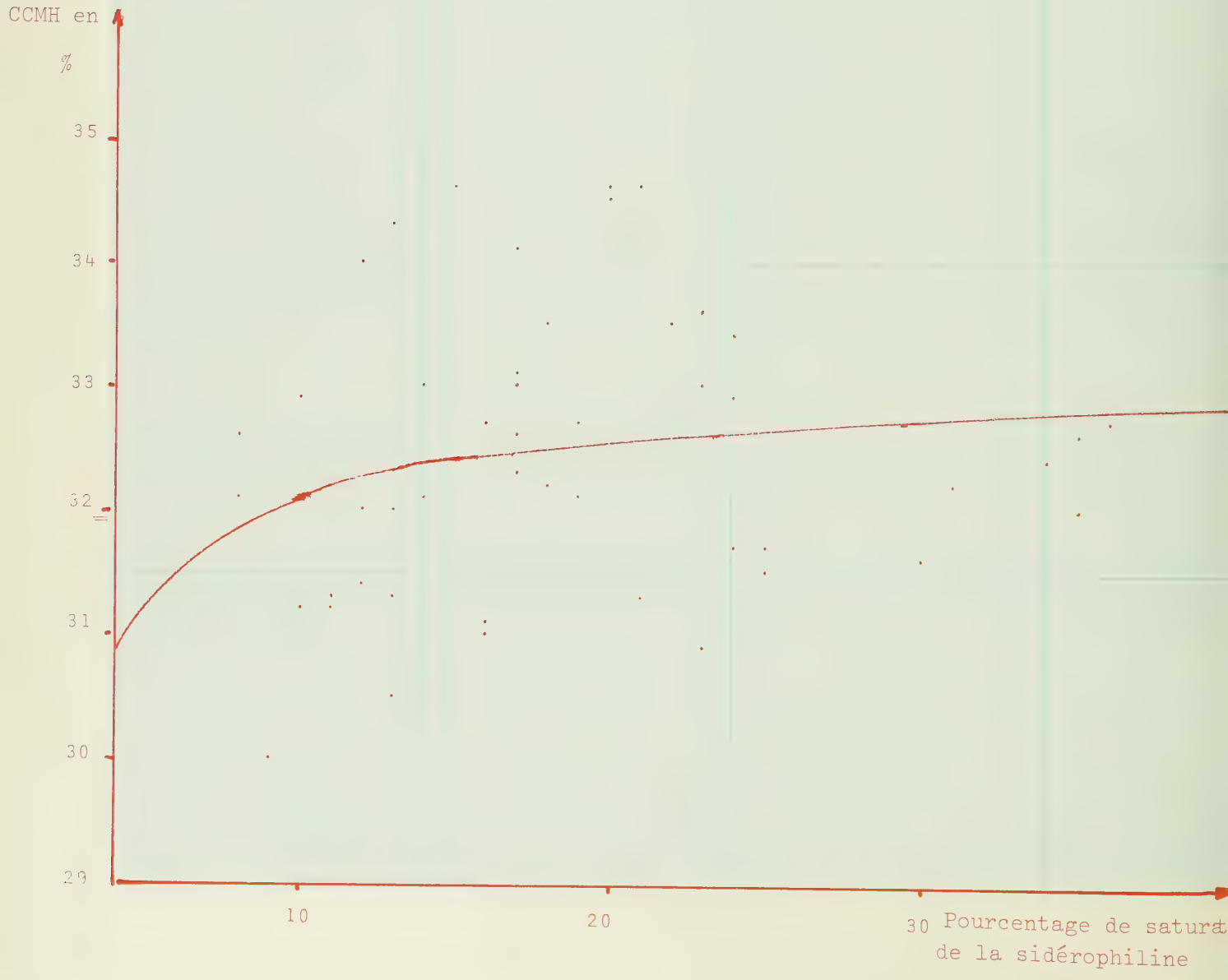

CCMH en %
36
35
100
150
200
250
300
Sidéro

2 - La capacité totale de fixation du fer de la sidérophiline (sidéro)

La fonction la plus représentative du nuage de points expérimentaux est une fonction de croissance exponentielle.

La dispersion des points permet de douter de sa significativité.

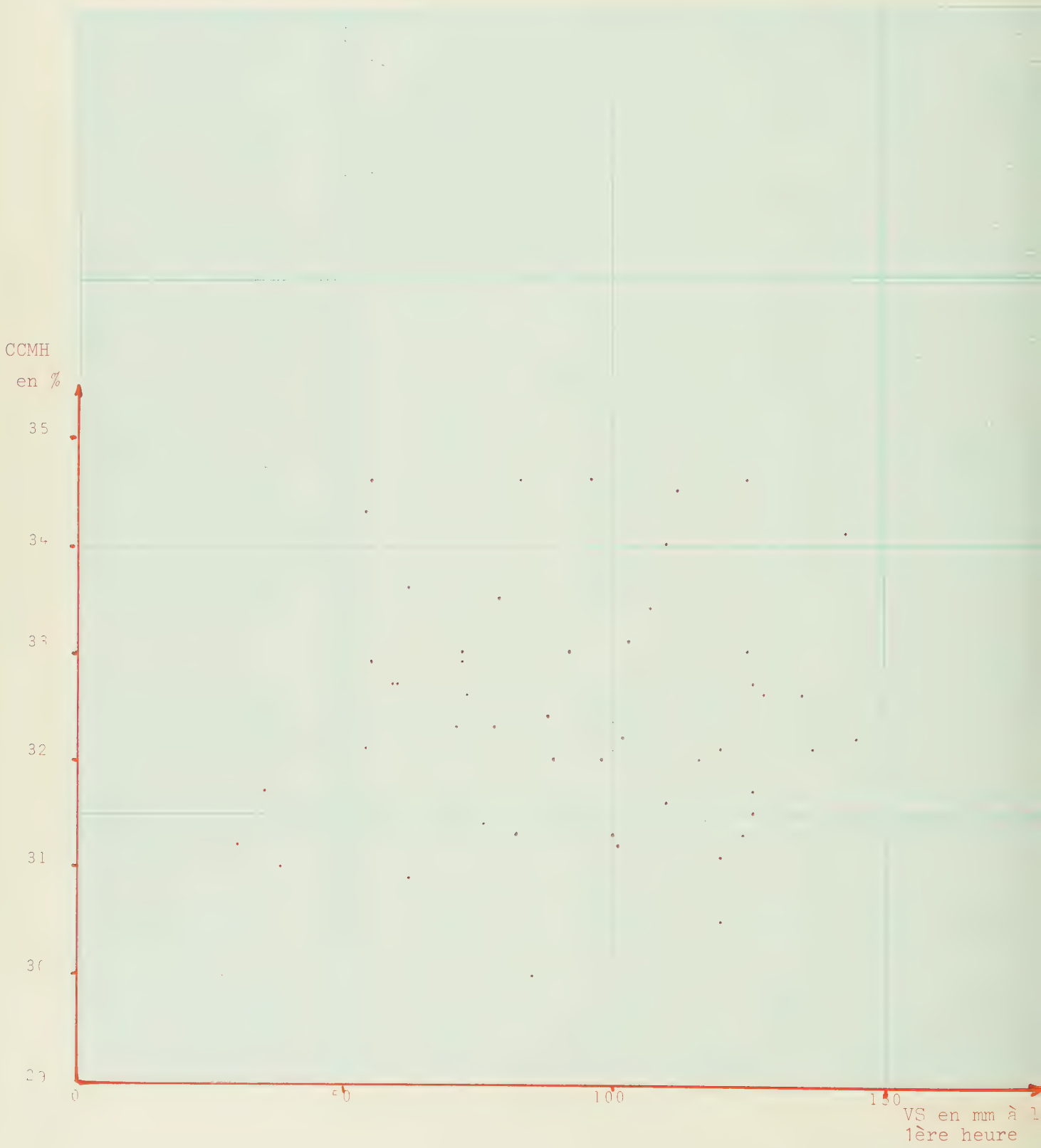
Le coefficient de corrélation et le test de significativité confirment cependant la possibilité d'une corrélation CCMH - Sidérophiline.


CCMH en %
35
34
33
32
31
30
29
10
20
30 Pourcentage de saturat
de la sidérophiline

3 - Le pourcentage de saturation en fer de la sidérophiline (Sat).

La courbe la plus représentative du nuage de points expérimentaux croit de façon inversement proportionnelle au pourcentage de saturation (fonction hyperbolique).

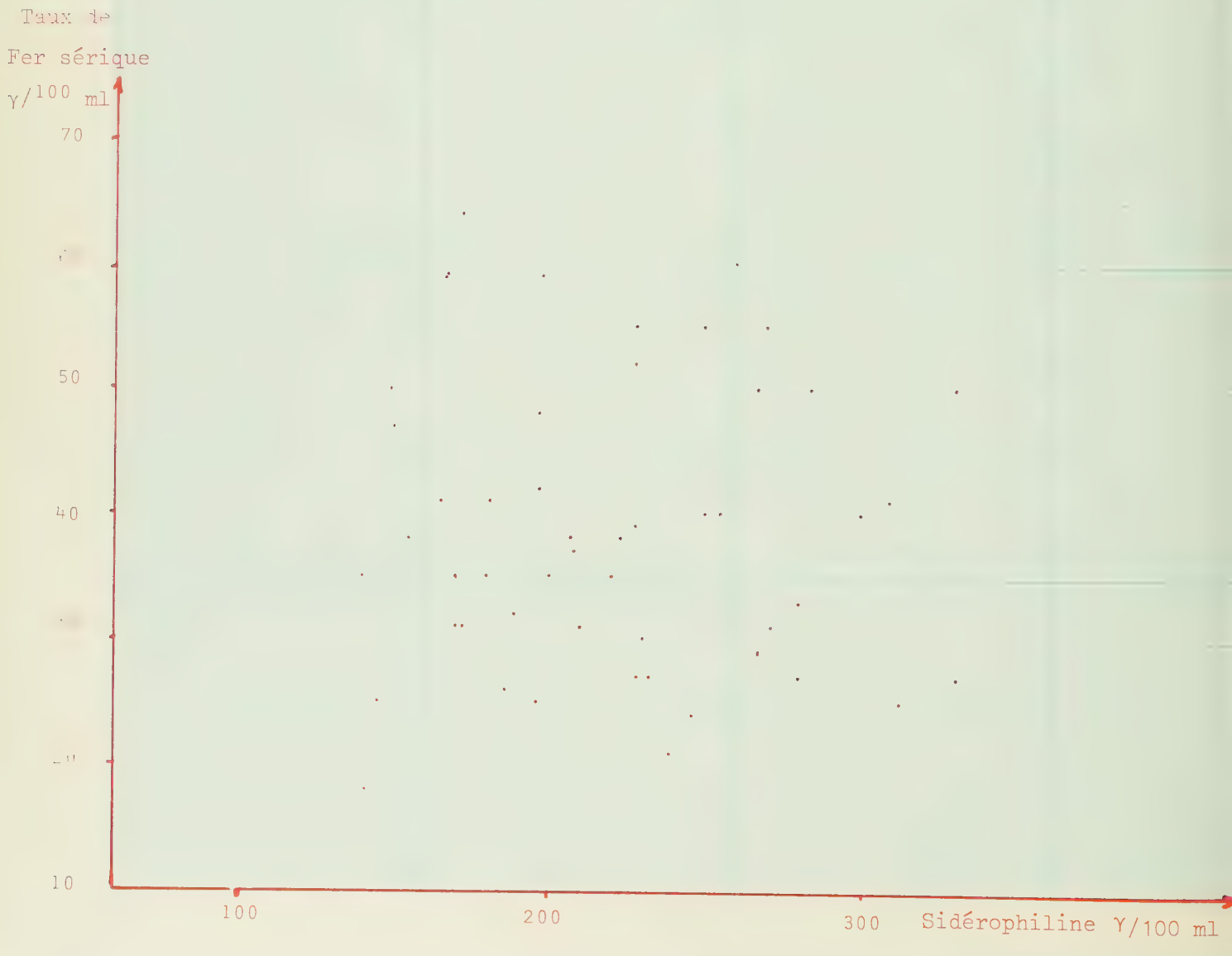
La dispersion des points, la faible valeur du coefficient de corrélation et du test de significativité font de la corrélation CCMH - pourcentage de saturation de la sidérophiline un phénomène peu probable.


CCMH
en %
35
34
33
32
31
30
29
0
50
100
150
VS en mm à 1
1ère heure

4- La vitesse de sédimentation globulaire (VS)

Le coefficient de corrélation, le test de significativité très faible, l'absence de courbe représentative de l'ensemble des points confirment l'impression visuelle :

Il n'y a pas de corrélation entre CCMH et VS.

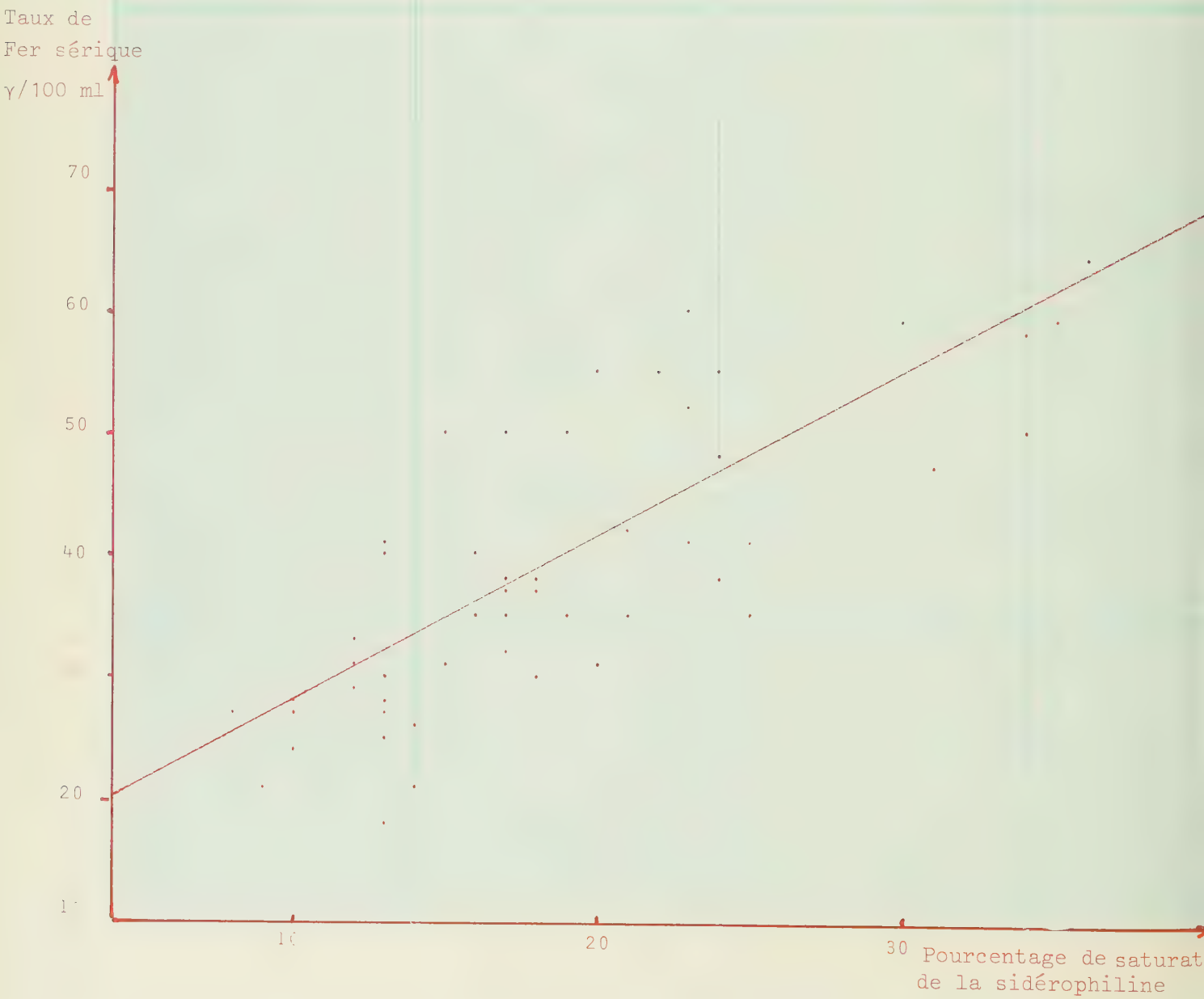

Taux de
Fer sérique
γ/100 ml
70
50
40
10
100
200
300
Sidérophiline γ/100 ml

D - CORRELATION ENTRE LE TAUX DU FER SERIQUE (Fe) ET

1 - La capacité totale de fixation en fer de la sidérophiline (sidéro)

Aucune des cinq fonctions présentées à l'analyse de l'ordinateur ne permet de trouver une courbe représentative des points expérimentaux.

Leur dispersion et la faiblesse des coefficients de corrélation et du test de significativité confirment l'indépendance totale de la capacité totale de saturation en fer de la sidérophiline et du taux de fer sérique.

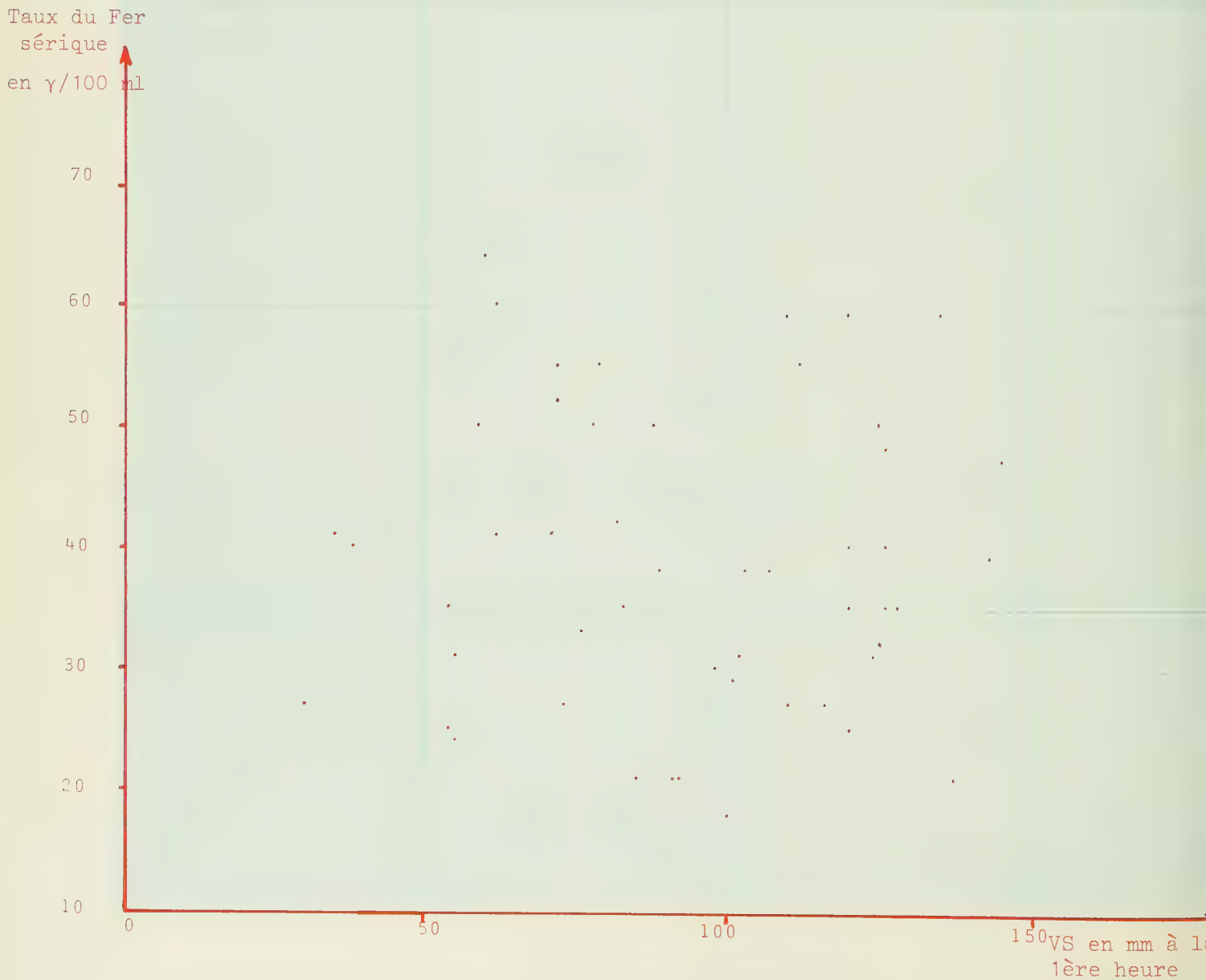

Taux de
Fer sérique
γ/100 ml
70
60
50
40
20
10
20
30
Pourcentage de saturat
de la sidérophiline

2 - Le pourcentage de saturation en fer de la sidérophiline (SAT)

Comme on s'en douterait la saturation en fer de la sidérophiline augmente quand le fer sérique augmente.

L'augmentation est proportionnelle, ce qui confirme l'indépendance totale du taux du fer et celui de la sidérophiline en cas d'anémie inflammatoire.

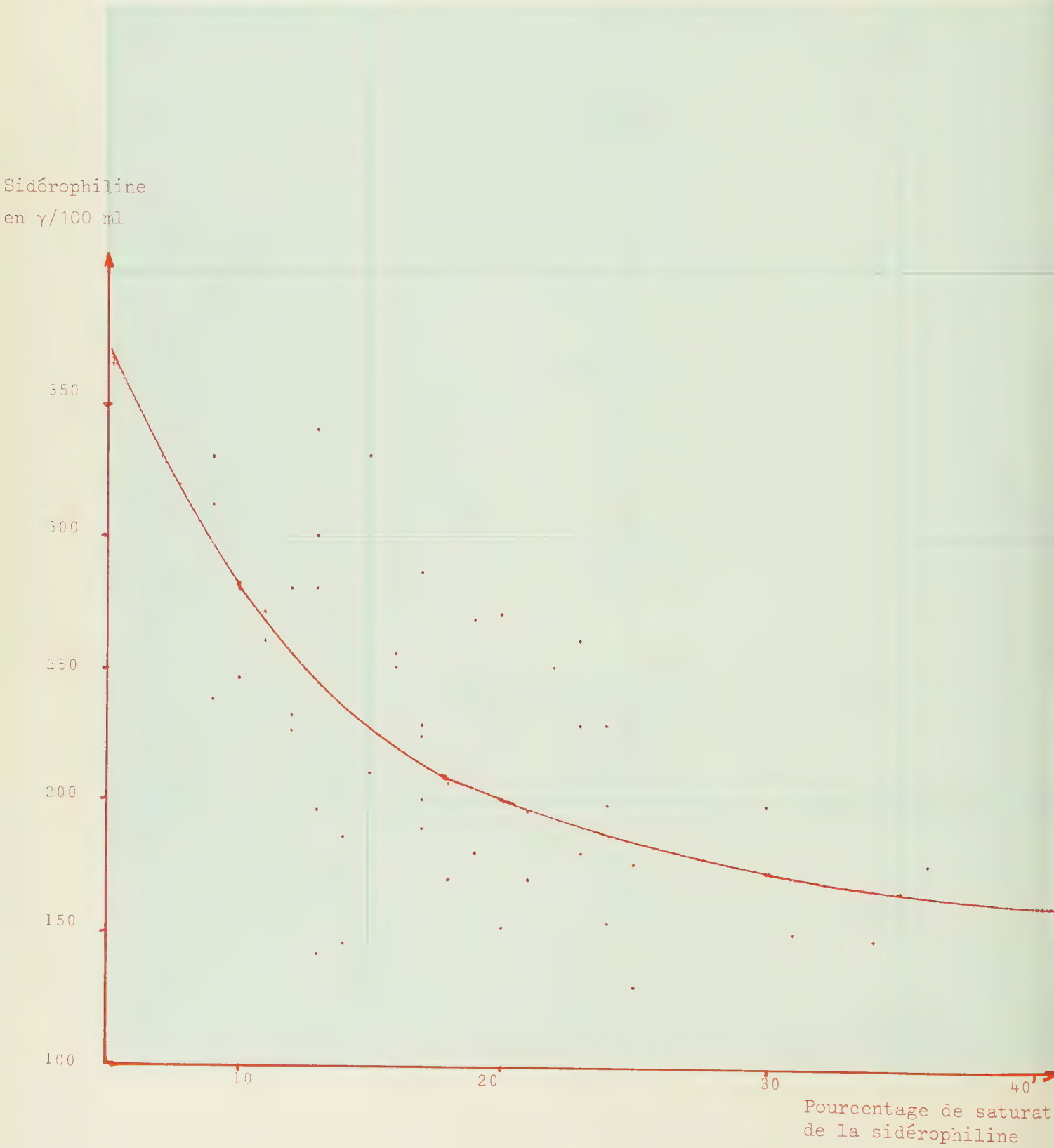
Les chiffres élevés du coefficient de corrélation et du test de significativité confirment pleinement la proportionnalité.


Taux du Fer sérique en γ/100 ml
70
60
50
40
30
20
10
0
50
100
150
VS en mm à la 1ère heure

3 - La vitesse de sédimentation globulaire (VS)

La dispersion totale des points, le coefficient de corrélation et le test de significativité très faibles, démontrent l'absence de corrélation entre le fer sérique et la vitesse de sédimentation.

D'ailleurs, il n'existe aucune fonction représentative de l'ensemble des points parmi celles présentées à l'ordinateur.


Sidérophiline
en γ/100 ml
350
300
250
200
150
100
10
20
30
40
Pourcentage de saturat
de la sidérophiline

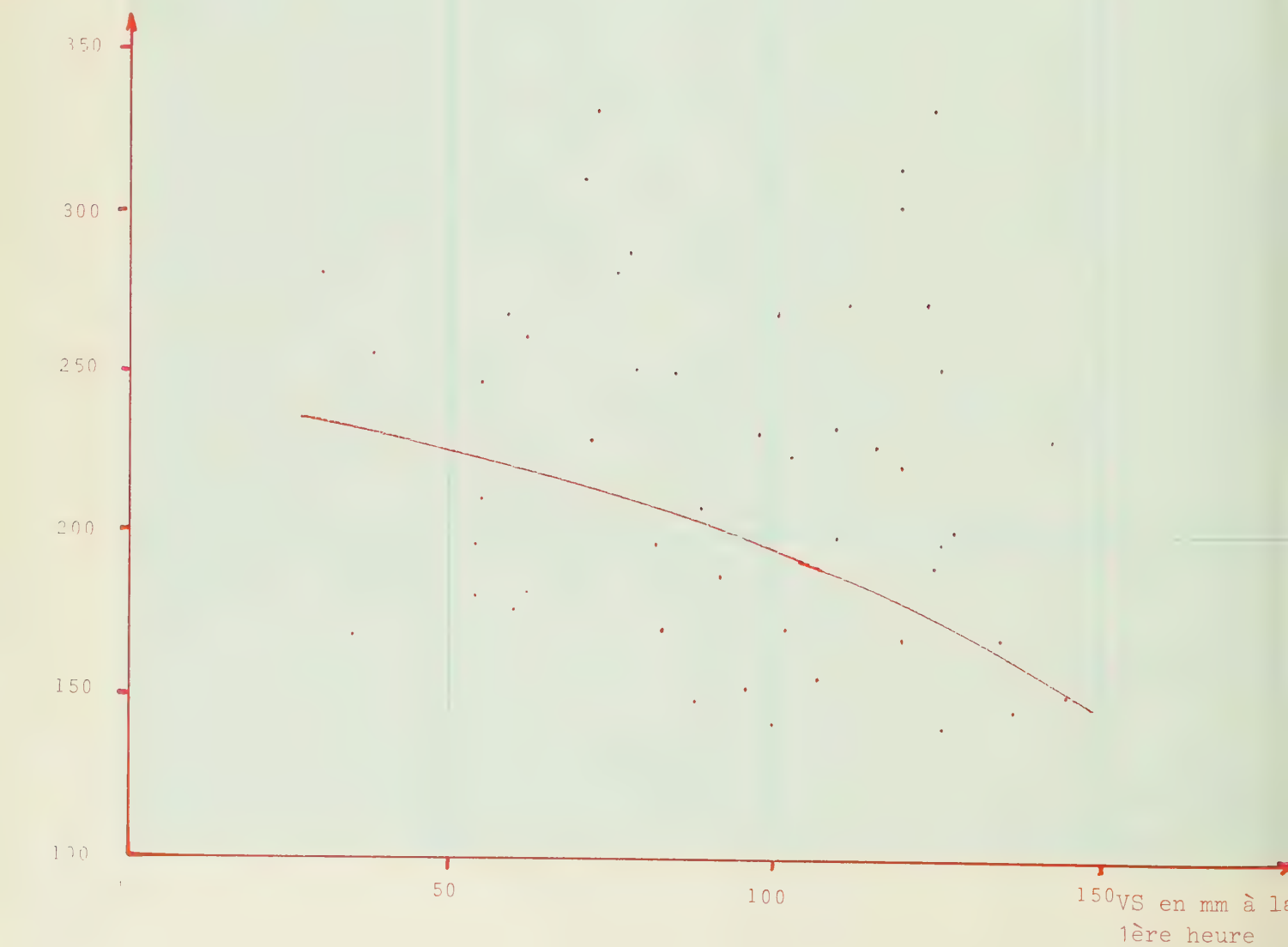
E - CORRELATIONS ENTRE LA CAPACITE TOTALE DE FIXATION DE FER DE LA SIDEROPHILINE (SIDERO) ET

1 - Le pourcentage de saturation en fer de la sidérophiline (SAT)

Là également, la corrélation est attendue, il est bien évident que la saturation diminue quand la capacité totale de saturation de la sidérophiline augmente.

La corrélation retrouvée est de type hyperbolique ; le taux de la sidérophiline est inversement proportionnel à celui de la saturation ou ce qui revient au même : le taux de saturation est inversement proportionnel à celui de la sidérophiline (expression mathématique habituelle de la saturation).

Les valeurs élevées du coefficient de corrélation et du test de significativité confirment cette corrélation et impliquent également la non corrélation du fer et de la sidérophiline.

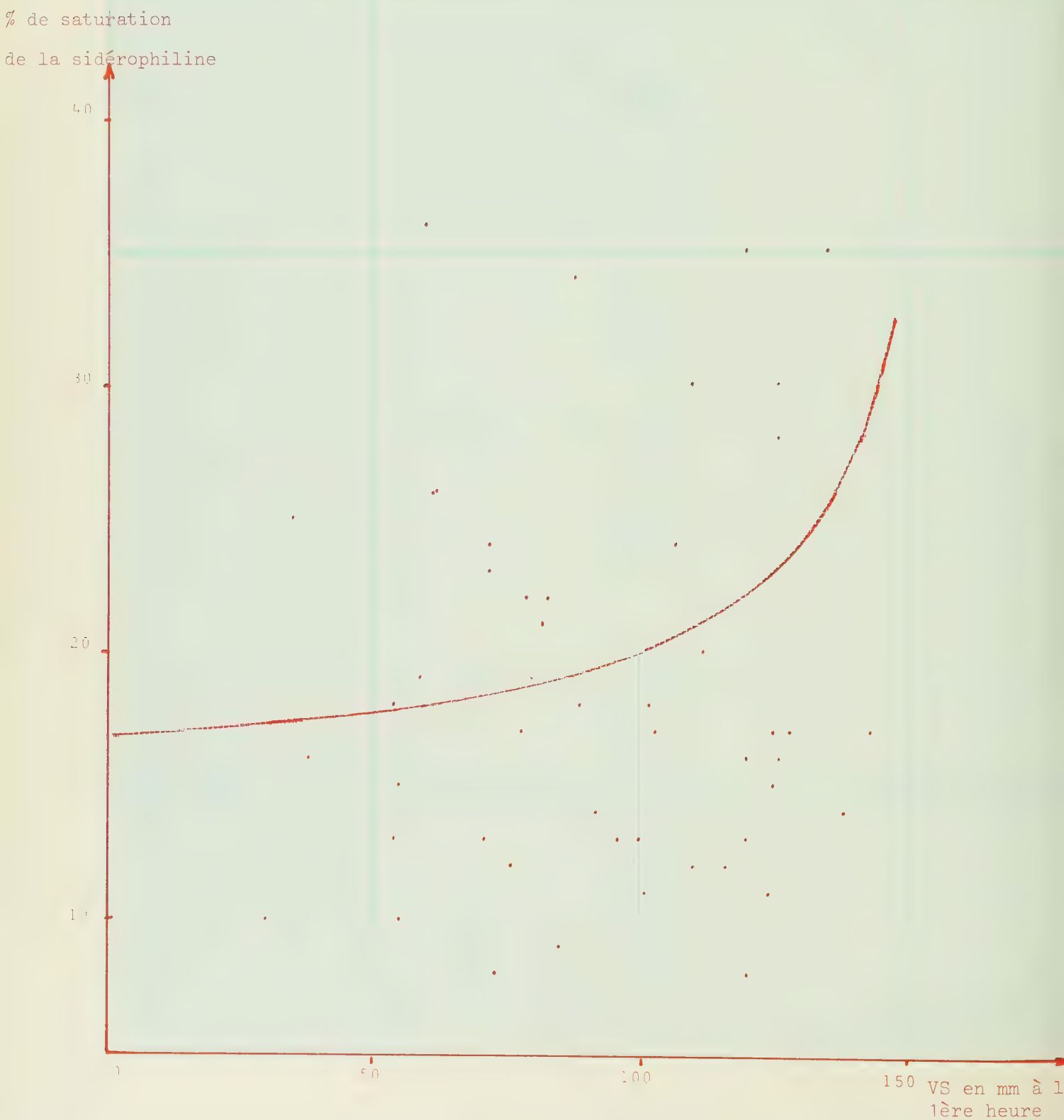

Sidérophiline
en γ/100 ml
350
300
250
200
150
100
50
100
150
VS en mm à la
1ère heure

2 - La vitesse de sédimentation globulaire (VS)

La fonction la plus représentative du nuage de points expérimentaux est une exponentielle décroissante.

La dispersion des points ne permet pas d'affirmer sa significativité.

Le coefficient de corrélation et le test de significativité permettent d'affirmer l'absence de corrélation "sidérophiline" VS.


% de saturation
de la sidérophiline
40
30
20
1
50
100
150
VS en mm à l
1ère heure

F - CORRELATION ENTRE LE POURCENTAGE DE SATURATION EN FER DE LA SIDEROPHILINE ET

La vitesse de sédimentation globulaire

La courbe représentative du nuage de points expérimentaux est une exponentielle croissante.

La dispersion des points ne permet pas d'affirmer sa significativité.

Mais le coefficient de corrélation et le test de significativité confirment l'existence probable d'une corrélation saturation - VS.

G - EN RESUME

1 - Sont corrélés les couples suivants

Hb - décroissance proportionnelle à la décroissance de CCMH

Hb - décroissance proportionnelle au carré de la vitesse de sédimentation

VGM - décroissance proportionnelle à celle de la CCMH

Saturation - croissance proportionnelle à Fe

Saturation - croissance inversement proportionnelle à Sidéro.

2 - Sont peut être corrélés les couples suivants

Hb - décroissance inversement proportionnelle à celle Fe

Hb - décroissance inversement proportionnelle à celle Sidéro

CCMH - décroissance inversement proportionnelle à celle Fe

CCMH - décroissance exponentielle avec celle de la Sidéro

Pourcentage Saturation de la sidérophiline - croissance exponentielle avec la VS

3 - Ne nont pas corrélés les couples suivants

Hb	avec	VGM
Hb	avec	Saturation
VGM	avec	Fe
VGM	avec	Sidéro
VGM	avec	Saturation
VGM	avec	VS
CCMH	avec	Saturation
CCMH	avec	VS
Fe	avec	Sidéro
Fe	avec	VS
Sidéro	avec	VS

RECAPITULATION

ET DISCUSSION DES RESULTATS

I - PRELIMINAIRES

Un désir de rigueur dans la comparaison des caractères hématologiques des anémies étudiées et dans la recherche des corrélations entre ces caractères hématologiques (pour les seules anémies inflammatoires) nous a imposé une longue étude statistique.

Cette étude a pu être personnelle quant à la fréquence et à la comparaison des caractères hématologiques.

Elle a nécessité un traitement par ordinateur pour en rechercher les corrélations et surtout pour en déterminer leur validité.

Il ressort de cette étude trois types de conclusions :

- les unes corroborent des notions bien connues et démontrées,
- d'autres confirment des hypothèses relativement récentes en les précisant,
- d'autres enfin, apportent peut être des notions nouvelles non étudiées jusqu'alors ou bien contradictoires.

II - FREQUENCE

Peu souvent évoquée, masquée par la pathologie qui l'avait créée l'anémie inflammatoire n'était pas, jusqu'à ces dernières années, considérée comme particulièrement fréquente.

Dans la littérature cette fréquence ne fait pratiquement l'objet d'aucune étude statistique, elle est simplement qualifiée d'importante (Cartwright - 3 -).

La présente étude met en évidence la fréquence extrême de l'anémie inflammatoire.

On peut affirmer sans risque d'erreur qu'elle est, en milieu hospitalier, sinon la première, du moins l'une des trois causes d'anémies les plus fréquentes.

Notre étude a sans doute sous-estimé la fréquence des anémies de saignement, elle met en évidence un fait fondamental

- Anémies inflammatoires
- Anémies "des cirrhoses"
- Anémies des saignements

se partagent environ les deux tiers du total des anémies des Services de Médecine d'un grand hôpital général.

III - CARACTERES HEMATOLOGIQUES DES TROIS ANEMIES LES PLUS FREQUENTES

A - NOTIONS CONNUES ET CONFIRMEES ICI

- Les anémies "des cirrhoses"

  . elles sont macrocytaires,

  . leur CCMH est normale, supérieure à celle des anémies de saignements,

  . le taux du fer sérique y est en moyenne beaucoup plus élevé que celui des anémies de saignements et des anémies inflammatoires mais ses valeurs extrêmes très éloignées du fait de la diversité des phénomènes en cause,

  . la capacité totale de fixation de fer de la sidérophiline est dans les limites de la normale, plutôt basse, nettement plus basse que celle des anémies de saignements, et peu différente de celle des anémies inflammatoires (la sidérophiline est synthétisée par le foie).

- Les anémies de saignements sont à classer en deux catégories distinctes

  . les anémies arégénératives microcytaires, à fer sérique abaissé , à sidérophiline augmentée et à saturation diminuée,

  . les anémies régénératives à hématies jeunes plutôt grosses, à fer sérique abaissé, à sidérophiline augmentée et à saturation diminuée.

B - CONFIRMATION DE CONSTATATIONS ET D'HYPOTHESES RECENTES OU PEU CONNUES

1 - Les anémies inflammatoires se répartissent nettement en deux catégories

- Les anémies inflammatoires non rhumatoïdes dont le

  . le VGM est dans les limites de la normale, nettement inférieur à celui des cirrhoses, nettement supérieur à celui des anémies de saignements arégénératifs et à celui des anémies inflammatoires rhumatoïdes,

  . la CCMH moyenne supérieure à celle des saignements,

  . le fer sérique légèrement plus élevé que celui des inflammations rhumatoïdes, plus élevé que celui des saignements et nettement plus faible que celui des cirrhoses,

  . la sidérophiline moyenne y est plutôt basse, inférieure à celle des anémies inflammatoires rhumatoïdes et à celle des saignements, semblable à celle des cirrhoses,

  . la saturation de la sidérophiline supérieure à celle des saignements et à celle des anémies inflammatoires rhumatoïdes et nettement inférieure à celle des cirrhoses.

- Les anémies inflammatoires rhumatoïdes se distinguent nettement des autres anémies inflammatoires.

On a avancé l'explication de ceci par un saignement surajouté. Cela est-il confirmé ici ?

- le VGM est typiquement celui d'un saignement arégénératif,
- la CCMH moyenne ne présente pas de différence significative avec celle des anémies de saignements alors que celle des autres anémies inflammatoires en possède,
- le fer sérique moyen ne présente pas de différence significative avec celui des saignements alors que celui des autres anémies inflammatoires en possède,
- la sidérophiline moyenne est significativement inférieure à celle des anémies de saignements mais supérieure à celle des autres anémies inflammatoires,
- la saturation moyenne de la sidérophiline ne présente pas de différence significative avec celle des anémies de saignements régénératifs, mais elle est significativement supérieure à celle des saignements arégénératifs.

Il y a donc très peu de différences significatives entre

- Anémies de saignements arégénératifs et
- Anémies inflammatoires rhumatoïdes.

Les caractères hématologiques des anémies inflammatoires rhumatoïdes sont significativement voisins de ceux des anémies de saignements arégénératifs et ne s'en différencient que par le taux de la sidérophiline.

Cette dernière différence peut s'expliquer par le syndrome inflammatoire qui, abaissant la sidérophiline totale, introduit une différence avec celle des anémies de saignements et augmente la saturation de la sidérophiline du niveau de celle des anémies de saignements arégénératifs à celui des anémies de saignements régénératifs.

2 - La saturation en fer de la sidérophiline présente à la différence du fer et de la "sidérophiline totale" des différences significatives entre toutes les anémies étudiées (sauf on l'a vu entre les "anémies rhumatoïdes" et les anémies de saignements régénératives).

C'est donc un examen apparamment plus sensible que la lecture séparée du fer ou de la sidérophiline (la sensibilité de la lecture conjointe du fer et de la sidérophiline serait sans doute équivalente à celle de la saturation qui n'en est que le rapport).

C - NOTIONS NOUVELLES NON ETUDIEES OU NON CONCORDANTES AVEC DES ETUDES ANTERIEURES

1 - L'intensité moyenne de l'anémie diminue d'une façon significative quand on passe

- des anémies de saignements
- aux anémies inflammatoires, puis
- aux anémies des "cirrhoses".

2 - Il n'existe pas de différence significative entre la CCMH des anémies de saignements régénératives et celle des anémies de saignements arégénératives.

3 - Il n'existe pas de différence significative entre le taux du fer sérique des anémies de saignements régénératives et celui des anémies de saignements arégénératives (du moins dès que l'anémie est constituée).

4 - La différence entre la capacité totale de la sidérophiline des anémies de saignements régénératives et celle des anémies de saignements arégénératives est peu significative (écart réduit correspondant à 10% du risque d'erreur).

5 - S'il est démontré expérimentalement que l'anémie des polyarthrites rhumatoïdes est en partie une anémie de saignement arégénérative, tout au moins une anémie arégénérative par carence martiale, on peut affirmer que le caractère hématologique le plus sensible au syndrome inflammatoire est le taux de la sidérophiline (au moins en cas de carence martiale).

Les anémies "rhumatoïdes" réagissant au traitement martial et décrites par Cartwright (3-4-12) semblent en apporter la démonstration expérimentale.

Celles n'y réagissant pas et décrites par Kurnick et Coll. (13) peuvent s'expliquer par un blocage plus important de l'érythropoièse, peut être parallèle à l'intensité du syndrome inflammatoire.

Un blocage de faible intensité expliquerait la corrélation retrouvée parfois (Mc Crea 14) entre la réponse au traitement martial et le taux du fer de réserve fidèle reflet de la carence martiale, un blocage plus important expliquant l'absence de corrélation retrouvée d'autres fois (Hume & Coll. 10 - Richmond & Coll. 18).

6 - Notre étude nous a donc conduits à séparer radicalement les anémies rhumatoïdes des autres anémies inflammatoires.

Le problème est donc de savoir la raison réelle des caractères hématologiques si distincts des anémies de la polyarthrite rhumatoïde et d'ailleurs d'autres anémies de rhumatismes inflammatoires et de certains Hodgkins.

Nous ne l'aborderons qu'avec la discussion des corrélations.

IV - CORRELATIONS ENTRE LES DIFFERENTS CARACTERES HEMATOLOGIQUES DES ANEMIES INFLAMMATOIRES

(Nous ne discuterons que les corrélations nous semblant d'un intérêt certain)

A - NOTIONS CONNUES ET CONFIRMEES ICI

Celles-ci sont peu nombreuses, la recherche de corrélations entre les différents caractères hématologiques des anémies inflammatoires n'ayant pas encore été faite à ce jour (du moins à notre connaissance).

- La saturation de la sidérophiline, et on s'en serait douté, croit avec le taux du fer sérique ; nous apportons la précision que cette croissance est proportionnelle . Cela implique :
  - . soit que le taux de fer sérique est indépendant du taux de la sidérophiline,
  - . soit que le fer sérique et la sidérophiline ont des taux proportionnels entre eux.
- La saturation de la sidérophiline est inversement proportionnel au taux de la sidérophiline. Cette notion, évidente pour un cas isolé, implique également les deux possibilités précitées.

B - LA CONFIRMATION DE CONSTATATIONS ET/OU D'HYPOTHESES RECENTES OU PEU CONNUES

1 - La corrélation entre le taux d'hémoglobine et la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine est implicite car s'il n'y a pas suffisamment d'hémoglobine synthétisée ou si un mécanisme quelconque

empêche son incorporation dans les hématies, il semble évident que l'hémoglobine circulante sera à un taux plus faible.

Cela est confirmé ici.

2 - Le même mécanisme régulateur du volume globulaire explique la corrélation entre celui-ci et la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.

3 - Le taux du fer sérique et celui de la sidérophiline sont, on l'a vu, . soit proportionnels,
. soit indépendants,

en fait, ils ne sont pas du tout corrélés dans le cas des anémies inflammatoires à la différence de ce qui se passe dans les anémies de saignements où ils varient en sens inverse (d'après la littérature).

Comment expliquer une pareille différence de comportement ?

Physiologiquement le taux du fer sérique représente fidèlement celui des réserves.

Le taux de la sidérophiline varie alors en sens inverse de celui du fer sérique (donc de celui des réserves) comme au cours des saignements chroniques où rien ne vient perturber cette régulation.

Ce n'est plus du tout vrai en cas de syndrome inflammatoire entrainant une anémie. Le taux du fer sérique

devient alors indépendant de celui des réserves et celui de la sidérophiline ne lui est plus lié.

La diminution (statistiquement confirmée) du taux de la sidérophiline parallèlement à l'augmentation des réserves avec semble-t-il conservation de la corrélation antérieure entre réserves et sidérophiline suggère fortement que c'est le taux des réserves martiales qui règle celui de la sidérophiline (du moins en partie).

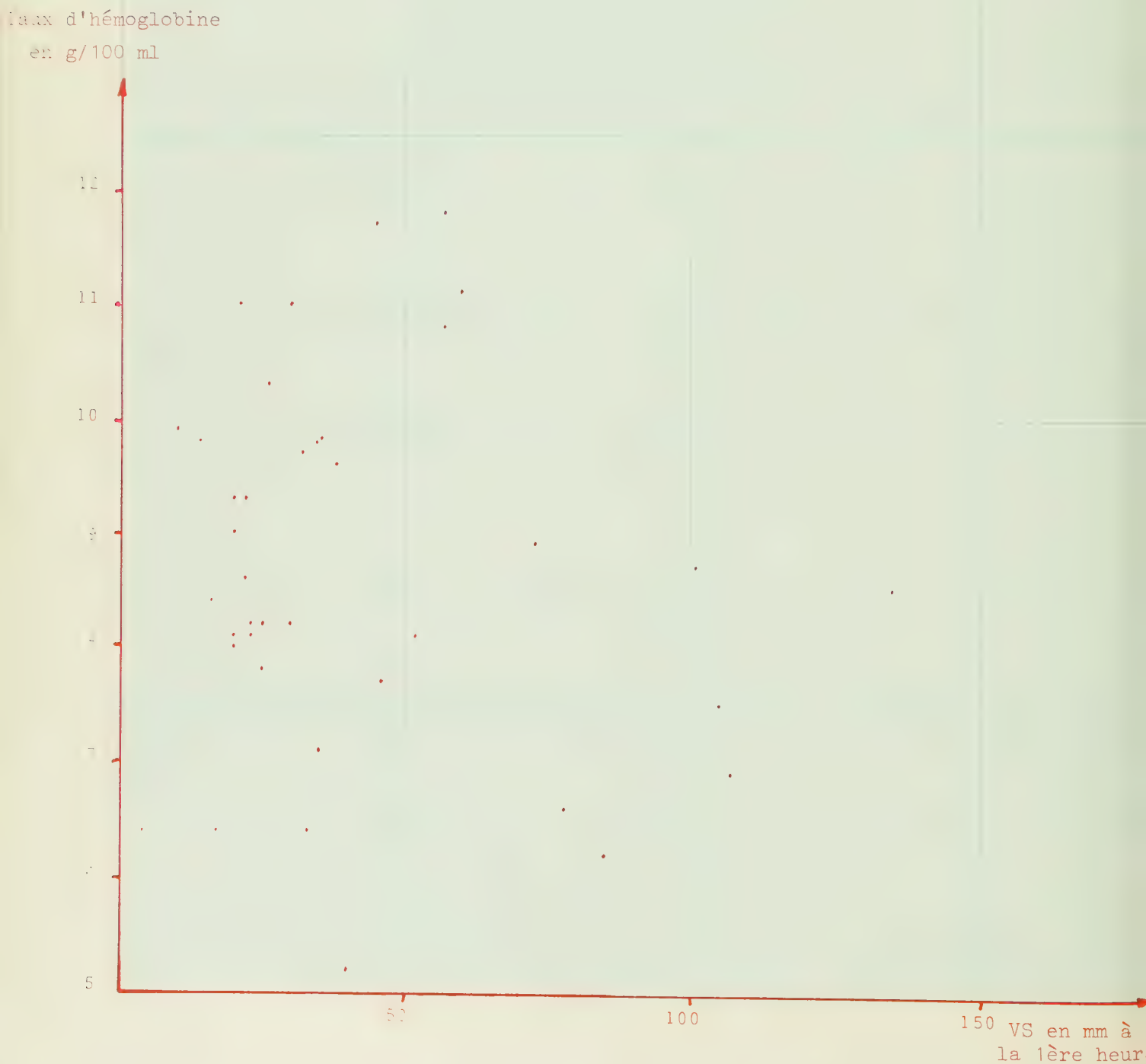
C - NOTIONS NOUVELLES NON ETUDIEES OU NON CONCORDANTES AVEC LES ETUDES ANTERIEURES

1 - Il existe une corrélation très nette entre le taux d'hémoglobine et le niveau de la vitesse de sédimentation dans les cas d'anémies inflammatoires.

Le taux d'hémoglobine décroit en fonction du carré de la vitesse de sédimentation.

Cette corrélation est-elle spécifique aux anémies inflammatoires ?

On pense généralement que la vitesse de sédimentation dépend de divers facteurs et notamment du taux d'hémoglobine (la polyglobulie la ralentit, l'anémie l'accélère), l'accélération de la vitesse de sédimentation dans les anémies inflammatoires pouvant donc être la conséquence de l'anémie.


aux d'hémoglobine
en g/100 ml
12
11
10
9
8
7
6
5
50
100
150 VS en mm à
la 1ère heur

En fait l'étude des anémies de saignements infirme l'existence d'une relation entre la VS et le taux d'hémoglobine comme le montre la dispersion des points expérimentaux représentés sur le graphique et une nouvelle étude sur ordinateur

L'existence de cette corrélation dans les anémies inflammatoires est donc spécifique de celles-ci et nous pouvons affirmer que le degré de l'anémie est bien en rapport direct avec celui du syndrome inflammatoire représenté par la vitesse de sédimentation globulaire.

Le nombre trop restreint de malades bénéficiaires d'un bilan inflammatoire complet (dosages des γ globulines, des α^2 globulines, de la fibrine) ne nous a pas permis de rechercher la corrélation avec ces paramètres importants de l'inflammation.

Nous n'avons pas eu non plus la possibilité d'étudier l'évolution dans le temps des différents paramètres.

Nous ne pouvons donc pas commenter l'affirmation de Cartwright et Wintrobe (3-4) selon laquelle la durée de l'inflammation est sans effet sur le degré de l'anémie.
Seule compterait son "évolutivité" comme l'indiquent également Jeffrey (11) Kurnick & Coll. (13) et Najean & Coll. (15)

2 - Il existe probablement une corrélation entre le degré de l'anémie et le taux du fer sérique ; le degré de l'anémie serait inversement proportionnel au taux du fer sérique.

Le degré d'hyposidérémie semblant lié à celui de la rétention martiale, donc à celui du blocage de l'érythropoièse, une rétention plus faible du fer réticulaire se traduira par une augmentation du fer sérique et parallèlement (mais peut-être sans rapport direct) par une érythropoièse accrue à partir du fer réticulaire.

En tout cas l'affirmation de Kurnick, Ward et Pickett (13) qui nient cette corrélation doit être confrontée à une étude plus étendue (peut-être) mais surtout portant sur des valeurs expérimentales plus fiables qui seules permettraient de délivrer ou non un certificat de significativité à la corrélation que nous avons trouvée.

3 - Il semble également exister une corrélation entre le degré de l'anémie et le taux de la sidérophiline (retrouvée également par Kurnick & Coll. 13).

Si elle était confirmée, un mécanisme analogue à celui évoqué précédemment pourrait l'expliquer.

4 - Quant aux autres corrélations possibles, il conviendrait d'en déterminer la validité avant d'en faire l'étude physiopathologique.

5 - Parmi les couples non corrélés, certains semblent notables et vont aider la discussion sur l'originalité des anémies des polyarthrites rhumatoïdes. Ce sont les couples

VGM - Fer

VGM - Sidéro

VGM - taux de saturation de la sidérophiline (résultat contradictoire avec celui retrouvé par Bainton & Finch - 1 -)

Fer - Sidérophiline : déjà vu.

Peut-on dire au vu de ces résultats que ces couples ne sont pas corrélés dans le cas des anémies des polyarthrites rhumatoïdes alors que nous avons exclu ces dernières ?

Si les anémies des polyarthrites rhumatoïdes sont des anémies inflammatoires et seulement des anémies inflammatoires, elles ne se distinguent en rien des anémies inflammatoires non rhumatoïdes à VGM bas, à fer sérique très diminué, à sidérophiline légèrement diminuée et qui sont incluses dans notre étude.

Dans ce cas, les corrélations éventuelles des anémies ayant les caractères des anémies des polyarthrites rhumatoïdes doivent être visibles sur les diagrammes : ce n'est pas le cas.

Quelles sont donc les hypothèses actuelles capables d'expliquer les particularités des anémies des polyarthrites rhumatoïdes ?

Une première hypothèse est que ces anémies rhumatoïdes sont la conséquence de deux mécanismes

- une carence martiale, par saignement par exemple, qui expliquerait la microcytose,
- un syndrome inflammatoire expliquant la baisse du taux de sidérophiline et l'absence habituelle d'efficacité du traitement martial.

La deuxième hypothèse découlerait d'une sequestration de fer suffisamment intense pour entrainer la microcytose et cette hypothèse est celle soutenue par Bainton & Finch (1).

- Si la microcytose découle d'une captation plus intense du fer c'est par l'intermédiaire d'une sidérémie basse au niveau des sites de synthèse d'hémoglobine donc en principe d'une hyposidérémie réelle.

  Dans ce cas, la microcytose doit être d'autant plus intense que la sidérémie est basse.

  Or cette corrélation n'est pas retrouvée.

. Dans les anémies inflammatoires on a vu que le taux du fer sérique n'est plus le reflet des réserves (la corrélation fer - sidérophiline disparait).

Si le taux de la sidérophiline varie bien en sens inverse des des réserves en fer, on ne voit pas pourquoi l'influence du

taux des réserves de fer serait négative jusqu'à un certain seuil et deviendrait ensuite positive au delà sur la sidérophiline.

En admettant l'existence de ce seuil, la captation intense du fer diminue le taux du fer disponible et doit entrainer une microcytose secondaire et parallèlement une remontée relative du taux de sidérophiline et une baisse plus forte du taux de saturation de la sidérophiline . Or, on a vu que le VGM n'est corrélé ni avec le fer sérique

ni avec la sidérophiline

ni avec le taux de saturation

. Pour admettre cette hypothèse, il faut donc imaginer un mécanisme complexe expliquant à la fois :

. l'existence d'un seuil fonctionnel dans le niveau des réserves de fer capté,

. la disparition de corrélations physiologiques entre

VGM - Fer
- Sidérophiline

(et les autres caractères particuliers des anémies des polyarthrites rhumatoïdes) répond à la première hypothèse, une explication simple des particularités constatées est possible et a déjà été évoquée pages 68 dernier paragr., 69 et 78.

Le syndrome inflammatoire entrainerait:une captation du fer sérique, une anémie, une baisse de la sidérémie et une baisse de la sidérophiline.

Une carence martiale découlant d'une intensification du syndrome inflammatoire(pouvant modifier les conditions d'absorption du fer , par exemple,) expliquerait la microcytose, la diminution du fer sérique et la remontée relative de la sidérophiline.

Une cause extérieure de carence martiale (saignement par exemple) aboutirait aux mêmes résultats.

Pour pouvoir trancher entre les deux hypothèses il aurait été nécessaire d'étudier dans nos cas le taux des réserves en fer , ce qui n'a pu être fait systématiquement.

Si les réserves en fer étaient abaissées (ou au moins non augmentées en comparaison des anémies inflammatoires non rhumatoïdes), il resterait à trouver la cause de cette augmentation - perte ou carence d'apport - et son mécanisme.

Si les réserves en fer étaient au contraire très augmentées, il conviendrait d'en découvrir le mécanisme complexe responsable de particularités aussi notables dans lequel l'ancienneté du syndrome inflammatoire pourrait jouer un rôle important.

Quel que soit le mécanisme en cause, il nous semble en conclusion indispensable (ainsi que Cartwright l'a fait - 3 -) de séparer quant aux caractères hématologiques, l'étude des anémies des polyarthrites rhumatoïdes (microcytaires parfois hypochromes, avec saturation de la sidérophiline abaissée) de celle des autres anémies inflammatoires, normocytaires, normochromes à saturation normale ou sub normale .

Cette distinction n'a pas été faite par Bainton & Finch (1) ce qui explique certainement les divergences observées entre leurs résultats et les notres quant aux caractères hématologiques moyens des anémies inflammatoires (intensité de l'anémie VGM , CCMH , etc. . .).

Au terme de cette étude, deux questions peuvent encore se poser :

. Les traitements symptomatiques ou étiologiques des affections responsables des anémies inflammatoires modifient-ils

- le niveau des caractères hématologiques étudiés
- les corrélations ou l'absence de corrélations qui lient ces caractères ?

. Existe-t-il un traitement des anémies inflammatoires ?

Les examens biologiques exploités sont ceux du début des hospitalisations, avant l'institution d'un traitement hospitalier. Cependant, un traitement a souvent été entrepris avant l'hospitalisation ou lors d'un séjour antérieur.
Nous n'avons donc pas pu faire la distinction entre malades non traités et malades traités au cours de notre étude.

. Si les traitements institués modifient le niveau des caractères hématologiques au point de les faire sortir du groupe des caractères spécifiques aux anémies inflammatoires, l'examen

des histogrammes devrait faire apparaitre une ou plusieurs accumulations de points sortant de la distribution normale observée. Ce n'est pas le cas et on peut en déduire que les traitements ne font pas sortir du cadre des anémies inflammatoires non traitées, les anémies inflammatoires traitées.

. Si les traitements institués modifient les corrélations existantes, en créent là où elles n'existent pas, en recréent là où l'inflammation les a fait disparaitre, cela doit se traduire par une accumulation particulière de points correspondant aux cas traités. Or, de telles accumulations n'apparaissent pas, semble-t-il sur les diagrammes de corrélations.

En conclusion, le traitement semble capable de modifier certains caractères des anémies inflammatoires, la modification d'autres caractères pouvant être le fait des corrélations existantes.

On ne peut cependant trancher formellement, même s'il est évident qu'un traitement entrainant un ralentissement de la VS entrainera ipso facto une diminution de l'intensité de l'anémie (comme le suggère le cas rapporté ici).

Quant au traitement isolé de l'anémie, il semble illogique et en tout cas inéfficace d'après la littérature, la guérison de l'anémie devant passer obligatoirement par le traitement de l'affection causale.

CONCLUSION GENERALE

Notre travail a porté sur un échantillon important (412 cas) et sans doute représentatif d'anémies sans cause primitivement hématologiques recueilli dans les services de médecine d'un grand hopital parisien.

La fréquence relative des différentes causes d'anémie a été étudiée ; les trois étiologies les plus fréquentes sont, dans l'ordre

- les anémies associées au syndrome inflammatoire (100 cas)
- les anémies des "cirrhoses" (80 cas)
- les anémies par saignements (69 cas)

Une étude approfondie des anémies associées au syndrome inflammatoire a été faite sur ces 100 cas. Leurs caractères hématologiques (intensité de l'anémie, VGM, CCMH, taux des réticulocytes, fer sérique, taux de la sidérophiline) ont été comparés à ceux des anémies des "cirrhoses" et des anémies par saignements.

Deux profils d'anémies inflammatoires peuvent être individualisés

- celui des anémies associées aux polyarthrites rhumatoïdes, anémies microcytaires (79 μ^3 en moyenne) normochromes arégénératives avec fer sérique abaissé (35γ /100 ml en moyenne) et sidérophiline basse (260 γ/100 ml),

- celui des anémies des autres syndromes inflammatoires (infections, cancers . . .) normocytaires (87 μ^3 en moyenne) normochromes, arégénératives avec fer sérique abaissé (45 γ /100 ml en moyenne) et sidérophiline nettement plus basse (215 γ /100 ml en moyenne).

L'explication des différences morphologiques entre ces deux types d'anémies est discutée

- l'association d'un saignement chronique ou
- les particularités de la sequestration du fer

peuvent expliquer l'originalité de l'anémie des polyarthrites rhumatoïdes sans que nos résultats permettent de choisir entre ces deux hypothèses.

Diverses corrélations ont été recherchées entre les paramètres des anémies inflammatoires "non rhumatoïdes"

- la très claire corrélation entre degré de l'anémie et accélération de la vitesse de sédimentation confirme que le syndrome inflammatoire est bien responsable de l'anémie,
- d'autres corrélations moins nettes ont été décelées et confrontées aux données parfois divergentes de la littérature. Leur intérêt physiopathologique est discuté.

La description à partir de données statistiques simples du profil hématologique particulier aux anémies des syndromes inflammatoires a un intérêt diagnostique certain ; elle pourrait être étendue facilement à d'autres anémies de fréquence notable comme celle des "cirrhoses" ou des saignements.

Vu, le Président de Thèse

signé : H. PEQUIGNOT

Vu, le Doyen

signé : F. DELBARRE

Vu et Permis d'Imprimer

Le Président de l'Université de Paris V

signé : J. FREZAL

1 BAINTON (D. F), FINCH (C. A)
The diagnostics of iron deficiency anemia
Amer. J. Med. 1964 37 : 62

2 BARRET T. CONNOR (E)
Anemia of infection
Amer. J. Med. 1972 52 : 242

3 CARTWRIGHT (G. E)
The anemia of chronic desorders
Semin. Hémat. 1966 , 3 : 351

4 CARTWRIGHT (G. E), WINTROBE (M M)
The Anemia of infection - XVII - A review
Adv. intern. Méd. , 1952, 5 : 165

5 EREIREICH (E. J), MILLER (A.) , EMERSON (C. P), ROSS (F. J.)
The effect of inflammation on the utilisation of erythrocytes and transferrin bound radio iron for red cell production.
J. Clin. Invest. , 1959, 38 : 1479 et 1484

6 GUTNISKY (A.), VAN DYKE (D.)
Normal reponse to erythropoiecin or hypoxia in rats made anemic with turpentine abcess.
Proc. Soc. exp. biol. Méd. 1963, 112 : 75

7 HASEGAWA (M.), MATSUMOTO (H.)
Infection and reticuloendothelial system with special reference to iron metabolism.
Proc. Jap. Soc. ret. end. syst. , 1962, 2 : 39

8 HAURANI (F.I), YOUNG (K.), GREEN (D.)
Iron absorption in hypoferremia
Amer. J. méd. Sci., 1965, 249 : 537

9 HEALEY (L.A), WILSKE (K.R)
Anemia as presenting manifestation of giant cell arthritis
Arth. Rheum. 1971, 14 : 27

10 HUME (R.) CURRIE (W.JC), TENNANT (M.)
Anemia of rheumatoïd arthritis and iron therapy
An. Rheum. Dis., 1965, 24 : 451

11 JEFFREY (M.R.)
Some observations on anemia in rheumatoïd arthritis
Blood, 1953, 8 : 502

12 KUHNS (W.J.), GUBLER (C.J.), CARTWRIGHT (G.E)
The anemia of infection - XIV - Reponse to massive doses to intravenously administred saccharated oxide of iron.
J. clin. Invest. , 1950, 29 : 1505

13 KURNICK (J.E.), WARD (H.P.), PICKETT (J.C.)
Mechanism of the anemia of chronic disorders
Arch. intern. Med., 1972, 130 : 323

14 Mc. CREA (P.C.)
Marrow iron examination in the diagnosis of non deficiency in rheumatoïd arthritis.
Ann. rheumat. dis. n 1958, 17 : 89

15 NAJEAN (Y.), DRESCH (C), ARDAILLOU (N)
Trouble de l'utilisation du fer hémoglobinique au cours des maladies de Hodgkin évolutives.
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1967, 7 : 739

16 NOYES (W.D) BOTHWELL (T.H), FINCH (C.A)
The role of the reticulo-endothelial cell in iron metabolism.
Brit. J. Haemat. , 1960, 6 : 43

17 OWEN (E), LANSON (A.)
Nature of anemia in rheumatoïd arthritis
VI. Metabolism of endogenous iron.
An. Rheum. Dis., 1966, 25 : 547

18 RICHMOND (J.), ROY (L.M.H), GARDNER (D.L), ALEXANDER (W.R.M.), DUTHIE (J.J.R)
Nature of anemia in rheumatoïd arthritis . IV. Effects of intravenous administration of saccharated oxid of iron.
An. Rheum. Dis., 1958, 17 : 406

19 URUSHIZAKI (I), FUKUDA (M.), IBAYASHI (J.) MATSUDA (M.), SHIRAMATSU (K.)
Studies on ferrokinetics in tumor bearers. I. Ferrokinetics by 59 Fe globulinate.
II. Ferrokinetics by 59 Fe labelled colloïd iron
Tumor. Res., 1966, I : 103 et 203

20 WARD (HP), GORDON (B.) PICKETT (J.C)
Serum levels of erythropoietin in rheumatoïd arthritis.
J. Lab. clin. Méd. , 1969, 74 : 93

21 WARD (H. V), KURNICK (J. E), PISARCZYK (M. J)
Serum levels of erythropoietin in anemias associated with chronic infection malignancy and primary hematopoietic disease.
J. clin. Invest., 1971, 50 : 332

22 WINTROBE (M. M), GRINSTEIN (M), DUDASH (J. J) HUMPHREYS (S. R), ASHENBRUCKER (H), WORTH (W).
The anemia of infection VI. The influence of cobalt on the anemia associated with inflammation.
Blood, 1947, 2 : 323